

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

No

712

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert MIGNON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 3 Juin 1910, à Auxerre (Yonne)

LA CIRCULATION CORONARIENNE

ET

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES LIGATURES

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert MIGNON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Juin 1910, à Auxerre (Yonne)

LA CIRCULATION CORONARIENNE

ET

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES LIGATURES

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	POLONOVSKI.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX.....	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent!

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

*Je leur offre ce travail. Qu'il
soit pour eux l'humble témoignage
de ma profonde affection et de
mon inaltérable reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour
moi.*

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR G. GIBERT

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

*En souvenir des heureuses années
passées ensemble.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LAUBRY

Professeur de Cardiologie clinique à la Faculté
Médecin de l'hôpital Broussais-La-Charité
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Hommage de notre respectueuse
gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital' Lariboisière
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Hommage de profond respect et
de sincère reconnaissance pour
le précieux enseignement qu'il m'a
longuement prodigué et pour toutes
les marques d'affectueuse bien-
veillance qu'il n'a cessé de me té-
moigner.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR GEORGES MARCHAL

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui, dès le début de mes études
médicales, m'a témoigné un vigi-
lant intérêt et a su développer en
moi le goût de la cardiologie.*

*Hommage de respectueuse ad-
miration et d'infinie gratitude.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR M. HAMBURGER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

*Hommage respectueux de ma
sincère gratitude.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR P. SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et aidé de ses précieux
conseils ; que ce travail soit pour
lui un témoignage de ma reconnais-
sance et une preuve de mon sincère
attachement.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR RAVINA

Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Hommage de ma respectueuse
admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BUSQUET

En témoignage de ma reconnaissance et de mon fidèle attachement.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stages

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC.
MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER.
MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX.

External

MONSIEUR LE DOCTEUR GUIMBÉLLOT.
MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BLOCH.
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT.
MONSIEUR LE DOCTEUR G. MARCHAL
MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER.
MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR.

*L'expression de mon admiration
et de mes remerciements.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier la ligature corona-
rienne expérimentale, ses conséquences physiolo-
giques et électrocardiographiques.

Nous avons, dans ce but, pratiqué nous-même un
certain nombre de ligatures d'artères coronaires chez
le chien. Nous avons à cette occasion étudié l'action
de la théophylline éthylène-diamine sur les troubles
qu'engendrent ces ligatures.

Nous exposerons donc nos observations person-
nelles et nous confronterons nos résultats avec ceux
des auteurs qui ont récemment travaillé la question.

Nous avons été frappé, en parcourant la biblio-
graphie française et même étrangère de ne trouver
aucune revue générale détaillée de l'historique de cet
intéressant sujet.

Nous croyons donc faire œuvre utile en y consacrant une partie importante de ce travail.

Auparavant nous procéderons à un bref rappel de
l'anatomie et de la physiologie des artères coronaires.

ANATOMIE

De nombreux auteurs ont étudié l'anatomie des artères coronaires et les résultats de leurs recherches furent de plus en plus précis à mesure que leurs méthodes d'investigation se perfectionnaient.

Sans faire l'historique de la question, nous nous contenterons de décrire succinctement les méthodes employées en appréciant la valeur de chacune d'elles.

Ce sont les travaux de JAMAIN, MERCKEL, GROSS, CRAINICIANU, SPALTEHOLZ, GERAUDEL, BANCHI, HOCHREIN, MAHAİM, et surtout de MOUCHET qui complétèrent les descriptions macroscopiques des auteurs classiques.

Cinq méthodes principales furent mises en œuvre :

- La dissection et la mensuration.
- La radiographie après injection artérielle de substances opaques.
- La corrosion et la vitrification.
- Les méthodes histologiques.
- Et enfin la méthode expérimentale.

La simple dissection qui apporte d'utiles renseignements sur la morphologie des branches artérielles importantes est nettement insuffisante pour l'étude des fins réseaux intra-myocardiques.



Radiographie d'un cœur préparé selon leur méthode
par MM. LAUBRY et HEIM DE BALSAC

La radiographie ou la stéréo-radiographie après injection des vaisseaux avec une substance opaque fut employée d'abord par PORTER, puis par JAMAIN, MERCKEL et d'autres auteurs.

Cette méthode a été reprise récemment par LAUBRY, et HEIM DE BALSAC.

Ces auteurs combinent les injections successives par le mercure ou le minium des deux systèmes coronariens à la radiographie en deux temps.

Ils obtiennent ainsi des préparations remarquables leur permettant de délimiter, avec une grande précision, les zones ischémiées ; de plus ils parviennent à déceler une myomalacie intra-pariétale qui échapperait aux examens sur des coupes simples. La myomalacie apparaît sous forme d'un lac de minium (cf. fig. ci-contre).

MOUCHET employa la méthode de JAMAIN et MERCKEL qu'il compléta par la radiographie de coupes sérieées permettant une investigation très poussée.

Nous ne citerons que pour mémoire la méthode par corrosion de RUYSCH qui est entachée de graves causes d'erreur et dont les résultats sont douteux et contradictoires.

Les méthodes histologiques, soit qu'elles associent l'examen microscopique à l'injection colorante, soit qu'elles consistent essentiellement en examens de coupes sérieées et méthodiques, donnent des résultats extrêmement précis.

Pour l'étude délicate des anastomoses coronariennes, la radiographie n'a pas donné des résultats

assez précis et c'est à l'expérimentation que l'on a dû avoir recours.

Il ne rentre pas dans le cadre de notre sujet de décrire plus amplement chacune de ces méthodes. Il nous suffit de savoir qu'actuellement on est arrivé à une connaissance très approfondie de l'anatomie des artères coronaires, mais qu'il reste encore de nombreux points à préciser, principalement en ce qui concerne les voies anastomotiques entre les deux systèmes coronaires.

Nous allons d'abord décrire, avec quelques détails, l'anatomie des artères coronaires, telle qu'on l'observe dans la majorité des cas, puis nous signalerons assez rapidement les variations fréquentes qu'elle présente.

Le cœur est vascularisé par deux artères :

- l'artère coronaire gauche ou antérieure,
- l'artère coronaire droite, ou postérieure.

L'ARTÈRE CORONAIRE GAUCHE naît de l'aorte, immédiatement au-dessus du bord libre de la partie moyenne de la valvule sigmoïde gauche.

Son tronc, d'une longueur de 10 à 15 millimètres chemine dans la dépression profonde qui sépare l'artère pulmonaire de l'oreillette et de l'auricule gauches. Se dirigeant en bas et à gauche, il gagne l'extrémité supérieure du sillon interventriculaire antérieur. C'est là que le plus souvent l'artère se divise en ses deux branches terminales :

— l'artère interventriculaire antérieure ou artère descendante antérieure.

— Et l'artère auriculo-ventriculaire, ou artère circonflexe.

Du tronc se détachent divers rameaux collatéraux qui vont irriguer les parois de l'aorte, de l'artère pulmonaire, de l'auricule et de l'oreillette gauches.

Parmi ces rameaux il faut distinguer « l'artère grasseuse de VIEUSSENS » qui se ramifie dans la couche grasseuse située sur la face antérieure de l'artère pulmonaire.

L'artère ventriculaire antérieure parcourt le sillon interventriculaire, se dirigeant vers la pointe qu'elle contourne le plus souvent sur la droite, et s'oriente vers le sillon interventriculaire postérieur auquel elle aboutit. Elle se termine à une distance de la pointe qui varie entre 1 et 3 centimètres.

Dans 17 % des cas, d'après MOUCHET, l'artère ventriculaire antérieure ne va pas au-delà de la pointe. Lorsqu'elle la dépasse, elle prend alors le nom « d'artère interventriculaire récurrente postérieure » et peut exceptionnellement atteindre le milieu du sillon interventriculaire postérieur.

De l'artère interventriculaire antérieure naissent, se détachant à angle aigu, des branches collatérales droites et gauches qui, flexueuses, cheminent quelque distance sur la paroi avant de s'enfoncer dans le muscle, et des branches perforantes qui plongent dans la profondeur du septum.

— *Les collatérales droites*, au nombre de 5 à 6,

sont les moins importantes ; elles se dirigent vers le ventricule droit.

La première collatérale est « l'artère infundibulaire gauche de CRAINICIANU » ou « artère adipeuse » ; elle gagne après un trajet presque rectiligne, la région de l'infundibulum aortique.

Les collatérales gauches, en nombre à peu près équivalent, se portent vers la face antérieure du ventricule gauche. Il existe fréquemment une branche plus importante que les autres, qui parcourt obliquement la face antérieure du ventricule gauche, c'est « l'artère diagonale ou médiane de BANCHI ». Nous verrons plus loin qu'elle peut être remplacée par une branche de l'artère circonflexe.

— *Les perforantes antérieures ou septales*, au nombre de 10 environ, s'enfoncent directement dans le muscle cardiaque. Elles se divisent presque immédiatement, après leur pénétration dans la cloison, en une série de branches qui cheminent dans la partie moyenne du septum, se portant vers la région postérieure où elles s'anastomosent avec les perforantes postérieures qui sont, comme nous le verrons plus loin, des branches de l'artère coronaire droite.

Chemin faisant, ces artères perforantes antérieures donnent des rameaux droits et gauches pour les zones ventriculaires correspondantes.

La deuxième perforante présente un intérêt particulier, car elle donne naissance, à quelques millimètres de son origine à « l'artère du pilier antérieur du ventricule droit », qui, très longue, parvient jus-

qu'à la pointe se terminant en plein territoire de la coronaire droite.

Les perforantes inférieures sont de petites artères s'épanouissant dans la cloison en trois bouquets de rameaux.

Nous verrons plus loin la contribution exacte de ces perforantes dans l'irrigation du faisceau de His.

— *L'artère auriculo-ventriculaire ou artère circonflexe*, se détache à angle droit du tronc de la coronaire gauche. Elle se porte à gauche et s'engage dans le sillon auriculo-ventriculaire.

— Parfois, le plus souvent d'ailleurs, elle se termine au niveau du sillon interventriculaire postérieur.

— Parfois, elle n'atteint pas le bord gauche du cœur.

— Parfois, elle descend le long du bord gauche jusqu'à la pointe, méritant ainsi le nom « d'artère marginale gauche ».

— Parfois enfin, (dans 10 % des cas), elle descend le long du sillon interventriculaire postérieur, se substituant à la branche correspondante de l'artère coronaire droite.

De l'artère circonflexe naissent diverses *branches collatérales* :

- des collatérales ascendantes ou auriculaires,
- des collatérales descendantes ou ventriculaires.

Les collatérales ascendantes se distribuent à l'oreillette et à l'auricule gauches.

On peut les diviser en :

- Artères préauriculaires.
- Artères auriculaires du bord gauche.
- Artères rétro-auriculaires.

Une de ces branches mérite une mention spéciale : c'est « l'artère atriale gauche antérieure de Banchi » qui, née à un demi à un centimètre de l'origine de la circonflexe, contribue parfois à irriguer le nœud de Keith et Flack et envoie quelques rameaux à la cloison inter-auriculaire.

Les collatérales descendantes sont en nombre variable. On peut distinguer :

- des branches pré-ventriculaires gauches dont la plus importante est la branche ventriculaire gauche antérieure, se distribuant à la paroi sternocostale du ventricule gauche.

- des branches marginales gauches.

- des branches rétro-ventriculaires gauches.

Souvent, de la branche ventriculaire gauche, ou directement de l'artère circonflexe, naît « l'artère diagonale ou médiane de Banchi », dont nous avons parlé plus haut.

Elle chemine entre l'artère circonflexe et l'artère interventriculaire antérieure, traversant en diagonale, la face antérieure du ventricule gauche, se dirigeant vers la pointe du cœur. Elle donne de nombreux rameaux et contribue à vasculariser une partie importante de la face antérieure du ventricule gauche.

L'ARTÈRE CORONAIRE DROITE OU POSTÉRIEURE naît de la face droite de l'aorte, en haut de la com-

missure formée par les valvules antérieure droite et postérieure.

Elle chemine d'abord entre l'artère pulmonaire et l'auricule droit, puis s'infléchit à droite et s'engage dans le sillon auriculo-ventriculaire où elle se trouve recouverte par une couche plus ou moins importante de graisse.

Elle gagne le bord droit du cœur, le contourne et arrive à l'extrémité supérieure du sillon interventriculaire postérieur.

A ce niveau, elle se coude, passe dans le sillon et se termine au voisinage de la pointe.

C'est ainsi que dans 90 % des cas, on peut décrire le trajet de l'artère coronaire droite.

On peut lui décrire 3 segments assez nettement tranchés :

Un premier segment : de l'origine au bord droit du cœur.

Un deuxième segment : du bord droit à l'extrémité supérieure du sillon interventriculaire supérieur.

Un troisième segment : de l'extrémité supérieure du sillon à la terminaison de l'artère.

La première portion qui présente quelques flexuosités, possède des collatérales importantes ascendantes et descendantes.

Les collatérales ascendantes se distribuent ;

— Aux parois de l'aorte.

— Aux parois de l'artère pulmonaire.

— A la partie supérieure et antérieure de l'oreillette gauche.

— A la cloison inter-auriculaire.

Signalons principalement l'« artère atriale antérieure droite de Banchi ». Elle naît tout près de l'origine de la coronaire droite et se termine dans le voisinage de la veine cave inférieure. Elle irrigue, dans 60 % des cas, le nœud de Keith et Flack.

Ce rameau est le plus important par sa signification physiologique.

Notons enfin qu'il existe une artère graisseuse droite de Vieussens analogue à la gauche.

Les Collatérales descendantes, ordinairement au nombre de 2 à 3, vont irriguer la face antérieure du ventricule droit.

La première, ou artère pré-infundibulaire droite peut naître directement de l'aorte.

Une branche importante descend, engainée dans un manchon adipeux, le long du bord droit, atteignant souvent la pointe, c'est « l'artère du bord droit du cœur ».

La deuxième portion donne également des collatérales ascendantes et descendantes.

— *Les collatérales ascendantes ou auriculaires* sont en petit nombre, et se distribuent à la paroi postérieure de l'oreillette gauche.

Certains auteurs ont signalé des artères septo-atriales.

De nombreuses discussions se sont élevées à ce sujet, et ce sont les travaux de MAHAIM qui réso-

lurent la question ; nous verrons plus loin ce qu'on doit penser de leur rôle dans l'irrigation du faisceau de His.

Les collatérales descendantes ou ventriculaires sont très peu nombreuses, souvent même il n'existe qu'une seule artère qui parcourt la face postérieure du ventricule droit, donnant des branches droites et gauches et quelques rameaux perforants pour la cloison interventriculaire.

— *La troisième portion* enfin, constitue le tronc de l'interventriculaire postérieure. Ce tronc donne des branches droites et gauches pour le ventricule correspondant et des perforantes postérieures. Ces dernières sont nettement moins développées que les perforantes antérieures. Au nombre de 7 à 12, leur distribution est en tout point comparable à celle des perforantes antérieures, décrites précédemment.

Cependant, la première perforante mérite une description spéciale, car elle représente « l'artère du faisceau de His », encore appelée « artère septale » (HAAS), ou « artère septi fibrosi » (GROSS).

Elle naît dans la région supérieure du sillon postérieur, passe sous le sinus coronaire et le septum fibreux interventriculaire.

Elle donne des branches à la région postéro-inférieure de la cloison inter-auriculaire, à la région fibreuse de la cloison interventriculaire, enfin au faisceau de His.

Nous allons d'ailleurs, un peu plus loin, avoir l'occasion d'en reparler.

Lorsque la coronaire droite n'atteint pas le sillon interventriculaire postérieur (10 % des cas environ), le troisième segment est remplacé par la coronaire gauche qui, ainsi fournit partie ou totalité des perforantes postérieures.

*
* *

SYNTHÈSE TOPOGRAPHIQUE. — Nous venons de décrire l'anatomie des artères coronaires, mais, ce qu'il nous sera utile d'avoir toujours présent à la mémoire, pour l'étude que nous nous proposons, c'est l'irrigation exacte des différentes régions du cœur. Nous allons donc compléter ce rappel anatomique par une brève synthèse topographique.

Les oreillettes et les auricules sont irrigués par les artères pré et rétro-auriculaires, rameaux des artères coronaires droite et gauche.

La face antérieure du ventricule droit reçoit son sang des artères collatérales droites de l'artère interventriculaire antérieure, branche de la coronaire gauche, et des artères pré-ventriculaire et marginale droite, branches de la coronaire droite.

La face postérieure est irriguée dans 74 % des cas par les deux coronaires, avec prédominance de la circulation droite.

La face antérieure du ventricule gauche est irriguée par les branches collatérales gauches de l'artère interventriculaire antérieure, et par les artères marginales

gauche et rétro-ventriculaires, branches de la circonflexe.

Ainsi toute la face antérieure reçoit son sang de la coronaire gauche.

La face postérieure est irriguée par les artères rétro-ventriculaires, branches de la circonflexe et par les branches collatérales gauches du segment interventriculaire postérieur de la coronaire droite.

Notons ici une particularité d'une certaine importance dans la pathogénie de l'occlusion coronaire, comme nous le verrons ultérieurement. Les artères du ventricule droit pénètrent toutes obliquement dans le myocarde, alors que celles du ventricule gauche pénètrent perpendiculairement à la paroi.

La cloison inter-auriculaire reçoit son sang de la première artère pré-auriculaire droite, branche de la coronaire droite.

La cloison interventriculaire est schématiquement vascularisée :

— dans ses deux tiers antérieurs par les branches perforantes antérieures de l'interventriculaire antérieure.

— dans son tiers postérieur, par les branches perforantes postérieures de la coronaire droite.

Il est nécessaire, cependant, de préciser, étant donnée son importance physiologique considérable, la vascularisation du tissu spécifique.

Le nœud de Keith et Flack est irrigué par une artère qui peut présenter plusieurs types :

— soit le type auriculaire antérieur, l'artère nai-

sant de la coronaire droite ou d'un rameau de la coronaire gauche.

— soit le type auriculaire latéral, l'artère naissant d'un rameau de l'une des deux coronaires lorsqu'elle contourne le bord du cœur.

— soit enfin le type postérieur, l'artère naissant du cercle coronaire, au niveau de la partie postérieure du bord du cœur.

Pour GROSS, le nœud de Keith et Flack est irrigué par la coronaire droite, dans 60 % des cas, le rameau naissant d'une des branches de division de l'artère auriculaire.

L'irrigation du *nœud de Tawara* a été l'objet de nombreuses études, tant par TAWARA lui-même, que par KEITH et FLACK, KOCH, HAAS, et autres auteurs.

D'après leurs travaux, on peut conclure que c'est, en général, la première perforante postérieure, branche de la coronaire droite, qui fournit l'artère du nœud de Tawara.

Lorsque cette première perforante provient de la coronaire gauche (10 % des cas environ) c'est que, l'interventriculaire postérieure en provient également.

Ainsi la vascularisation est postérieure.

L'artère aborde le nœud par son extrémité postéro-inférieure, le traverse d'arrière en avant, et se continue dans le faisceau de His, dont le tronc se trouve ainsi irrigué, et va se perdre dans la portion initiale des rameaux de bifurcation.

Parfois, l'artère se termine dans le nœud de Tawara sans se continuer dans le faisceau de His.

Ce faisceau est alors irrigué par une collatérale née en amont du nœud.

Ces conceptions anatomiques ont été vérifiées par les méthodes anatomo-cliniques.

Les lésions artérielles postérieures entraînent en effet une ischémie du nœud de Tawara et du tronc commun. Inversement, les lésions artérielles antérieures respectent le nœud et le tronc commun.

La vascularisation des *branches du faisceau unitif* a été longuement discutée.

C'est à MAHAÏM que revient le mérite d'avoir apporté de grandes précisions sur la question. Il s'est basé pour ses recherches sur l'étude des infarctus de la cloison.

De ses travaux, on peut conclure que l'asymétrie accusée des deux branches entraîne des dispositions vasculaires dissemblables à droite et à gauche.

La vascularisation de la branche gauche est double.:

— Les ramifications postérieures sont irriguées par les artères perforantes postérieures.

— Les ramifications antérieures par les artères perforantes antérieures.

La branche droite présente une vascularisation unique antérieure. GROSS et CRAINCICANU décrivent le « *ramus limbri dextri* » issu de la deuxième perforante antérieure qui est destiné particulièrement à l'irrigation de la branche droite dans ses deux dernières portions.

Enfin, en ce qui concerne *le réseau de Purkinje*,

son irrigation est assez mal connue. Il relèverait habituellement du réseau sous-endocardique, issu des différentes artères perforantes.

En résumé, dans la majorité des cas, on peut schématiser la vascularisation cardiaque, de la façon suivante :

La coronaire gauche irrigue :

- Toute la partie antérieure du ventricule gauche.
- Une partie de la paroi postérieure.
- Une partie de la paroi antérieure du ventricule droit.
- Les deux tiers antérieurs de la cloison interventriculaire.
- Le muscle papillaire antérieur droit.
- Une partie de l'oreillette et de l'auricule gauches.

— La branche droite du faisceau de His, et une partie de la branche gauche.

La coronaire droite irrigue :

- Une partie de la paroi antérieure du ventricule droit.
- La paroi postérieure du ventricule droit.
- Une partie de la paroi postérieure du ventricule gauche.
- Le muscle papillaire postérieur gauche.
- Le tiers postérieur du septum.
- Le nœud de Keith et Flack.
- Le nœud de Tawara.
- Une partie de la branche gauche du faisceau de His.

Comme nous venons de le dire, tout cela ne peut être considéré que comme un schéma.

Nous n'avons fait, au cours de notre description, que signaler quelques-unes des innombrables anomalies morphologiques.

Les décrire plus en détail sortirait du cadre de ce simple exposé anatomique.

Nous verrons plus loin l'importance de cette variabilité dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

*
* *

LES ANASTOMOSES CORONARIENNES. — De nombreux anatomistes et physiologistes, parmi lesquels JAMAIN et MERCKEL (1907), SPALTEHOLTZ, et HIRSCH (1907), SMITH (1918), CRAINICIANU et GROSS (1922), MOUCHET (1933), ont étudié l'important et délicat problème des anastomoses coronariennes.

Tous s'accordent à conclure qu'il existe, entre les différentes branches des artères coronaires, des anastomoses sous-épicaudiques, sous-endocardiques et septales, mais qu'elles sont de valeur très variable :

- Importante, dans 23 % des cas.
- Insignifiantes dans 74 % des cas.
- Nulles dans 3 % des cas. (MOUCHET).

Si dans certaines régions, telles que la pointe du cœur, les piliers ventriculaires, la partie antérieure du ventricule droit, l'origine de l'artère pulmonaire, les oreillettes, les anastomoses sont suffisamment

importantes pour être assez facilement étudiées, il n'en est pas de même pour d'autres régions, et principalement pour le septum où les anastomoses sont extrêmement fines.

C'est cependant dans la région du faisceau de His que ces anastomoses présentent le plus grand intérêt, tant au point de vue physiologique que pathologique.

On ne possède encore actuellement sur elles que des notions imprécises et discutables.

La dissection combinée aux injections artérielles, l'examen par transparence après injection colorante, la radiologie, méthodes qui étaient suffisantes pour l'étude des anastomoses importantes furent appliquées sans succès à l'étude des anastomoses septales.

Ce n'est guère qu'une méthode anatomo-clinique qui a pu apporter quelques notions, tant sur la situation et la richesse de ces anastomoses que sur le rôle qu'elles peuvent jouer, en cas d'obstruction d'une des branches coronaires.

SPALTEHOLTZ, MAHAIM, MOUCHET, et d'autres auteurs concluent à l'existence de fines communications entre les artères perforantes antérieures et postérieures. Ces anastomoses, étant donné leurs très petites dimensions, semblent être, dans bien des cas, insuffisantes, ce qui est prouvé d'ailleurs par la fréquence relative des infarctus septaux.

D'après SPALTEHOLTZ, la valeur fonctionnelle de ces anastomoses, mise en évidence par l'oblitération, dépend de nombreux facteurs :

— La rapidité ou la lenteur de la constitution de l'obstruction.

— La nature de l'affection qui provoque l'ischémie.

— L'état du myocarde.

— Et enfin d'un grand nombre d'autres facteurs difficiles à apprécier, tels que la viscosité et le nombre d'éléments figurés du sang, et toute une série de conditions liées au métabolisme propre du muscle cardiaque.

POUR GROSS, l'âge du sujet et les exigences nutritives du cœur joueraient même un rôle.

Ainsi, il semble donc que ces anastomoses ne soient que virtuelles, nécessitant pour devenir efficaces un certain nombre de conditions favorables, encore mal connues.

La multiplicité de ces facteurs montre le peu de valeur que peuvent présenter les tentatives de mesure qui ont été pratiquées par certains auteurs sur des pièces cadavériques.

CRAINICIANU a tenté d'établir un « *coefficient anastomotique* ». Il injecte, par une canule fixée à l'orifice de chacune des deux artères coronaires, sous une pression convenable, du sérum ou du sang défibriné à une température de 38°. Il recueille, par une canule, le liquide à la sortie du sinus veineux. Au bout d'une heure ou deux, pendant lesquelles le débit varie en raison, selon lui, de phénomènes vaso-moteurs persistants, il obtient un débit coronaire constant. A ce moment, il obture la canule veineuse et

n'injecte le liquide que par une seule artère coronaire. Si celui-ci s'écoule par l'orifice de l'autre artère, c'est qu'il existe des anastomoses entre les deux systèmes. La quantité de liquide éliminé est proportionnelle, dans un temps donné, à l'importance de ces anastomoses.

CRAINICIANU mesure ce « débit anastomotique » et il appelle « coefficient anastomotique » le rapport entre ce débit et le poids du cœur.

Ce coefficient n'a aucune valeur absolue, il peut cependant présenter un certain intérêt dans une étude comparative.

Quoiqu'il en soit, on peut conclure à l'existence d'anastomoses inter-coronariennes, mais on doit, au point de vue physiologique, considérer les fines communications comme insuffisantes et les artères coronaires comme terminales.

*
* * *

CIRCULATION VEINEUSE. — CRAINICIANU a montré l'importance de la circulation veineuse dans la nutrition du myocarde.

Bien que la disposition des veines soit encore plus variable que celle des artères, on peut schématiquement décrire trois systèmes veineux :

- La grande veine coronaire et le sinus.
- Les petites veines cardiaques ou veines cardiaques accessoires.
- Les veines de Thébésius.

La grande veine coronaire commence vers la pointe du cœur, cheminant dans le sillon interventriculaire antérieur jusqu'à son extrémité supérieure et, après s'être coudée brusquement sur la gauche, gagne le sillon auriculo-ventriculaire qu'elle suit, passe à la face postérieure du cœur, augmente alors brusquement de calibre et va se jeter dans l'oreillette droite. Cette partie renflée ou « *sinus coronaire* » a une longueur de trois à quatre centimètres. Au niveau de l'oreillette droite, le sinus se termine par un orifice situé tout contre la cloison interventriculaire, muni d'une valvule incomplète en forme de croissant : « la valvule de Thébesius ».

Le sinus présente encore à sa jonction avec la veine coronaire une deuxième valvule : « la valvule de Vieussens », également insuffisante.

La grande veine coronaire reçoit des veines de la cloison interventriculaire, de la partie antérieure des ventricules droit et gauche, de la paroi gauche du ventricule gauche, et de l'oreillette.

Le sinus coronaire draine le sang de presque tout le cœur. En plus de la grande veine coronaire, il possède comme veine efférente :

— La veine oblique de l'oreillette gauche ou veine de Marshall.

— La veine postérieure du ventricule gauche.

— La veine interventriculaire postérieure.

— La veine coronaire droite.

Les veines accessoires du cœur qui viennent de la partie antérieure et droite du ventricule droit se

jettent directement dans l'oreillette droite par des orifices appelés « foramina ».

La plus importante de ces veines est la veine du bord droit du cœur ou veine de Galien.

Les veines de Thebesius sont de petites veines provenant des parois du cœur et s'ouvrant dans les cavités voisines et par de petits orifices appelés « foraminula ».

Ces veines pourraient jouer un rôle important en cas d'occlusion des artères coronaires dans la nutrition du myocarde.

*
* * *

ANATOMIE DES ARTÈRES CORONAIRES DU CHIEN. — C'est en utilisant le chien que la plupart des expérimentateurs ont poursuivi leurs recherches.

Nous avons également employé cet animal au cours de nos expériences personnelles. Aussi allons-nous résumer brièvement les excellentes descriptions qu'ont données SPALTEHOLZ, CONDORELLI, HAAS, MOORE, COELHO de l'anatomie des artères coronaires du chien.

Celles-ci sont au nombre de deux :

- La coronaire gauche.
- La coronaire droite.

L'artère coronaire gauche, de petite dimension, se divise à quelques millimètres de son origine en :

- Artère interventriculaire antérieure.
- Artère circonflexe.

— Très souvent une troisième branche est constituée par l'artère septale.

L'artère interventriculaire antérieure gagne le sillon interventriculaire antérieur, le longe, recouvert par une légère couche de graisse sous-péricardique, et se termine avant d'atteindre la pointe, à deux centimètres de celle-ci le plus souvent.

Elle donne des branches collatérales qui se distribuent :

- Au ventricule droit (3 à 5).
- Au ventricule gauche (5 à 6).
- Au septum.

Ces dernières, au nombre de 12 à 20, s'enfoncent dans la cloison interventriculaire et vont s'anastomoser avec les terminaisons du rameau antérieur de l'artère septale.

L'artère circonflexe chemine horizontalement entre l'oreillette et le ventricule, gagne le sillon interventriculaire postérieur qu'elle longe, formant ainsi « l'artère interventriculaire postérieure ».

De l'artère circonflexe se détachent de nombreuses branches pour les deux ventricules, la cloison, et les oreillettes.

Entre ces branches et celles de la coronaire droite existent de nombreuses anastomoses.

L'artère septale se détache soit du tronc même de la coronaire gauche, soit de l'artère interventriculaire antérieure. Elle gagne le septum cheminant entièrement dans le muscle. On conçoit ainsi que sa ligature soit très difficile.

L'artère se divise en deux branches principales :

- une branche droite,
- une branche gauche,
- qui à leur tour vont donner de nombreux rameaux s'anastomosant avec les branches des artères interventriculaires antérieure et postérieure.

L'artère coronaire droite chemine dans le sillon inter-auriculo-ventriculaire ; ce n'est que dans 5 % des cas seulement que, gagnant le sillon interventriculaire postérieur, elle forme « l'artère interventriculaire postérieure ».

La coronaire droite donne 4 à 8 rameaux ventriculaires qui se détachent de son tronc, perpendiculairement au sillon inter-auriculo-ventriculaire.

Le premier rameau, qui dans 20 % des cas naît directement de l'aorte, est destiné au « conus artériosus ». C'est là qu'il s'anastomose avec une branche de l'artère interventriculaire antérieure.

Les rameaux auriculaires, peu nombreux, s'anastomosent avec les rameaux homonymes de la coronaire gauche.

Dans 5 % des cas, l'artère coronaire droite donne naissance à l'artère interventriculaire postérieure.

On voit donc que, là comme chez l'homme, la topographie artérielle est sujette à de nombreuses variations. Nous aurons souvent à tenir compte de ce fait dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

En résumé : on peut schématiquement considérer la

vascularisation du cœur du chien de la façon suivante :

— Le tiers antérieur du *ventricule gauche* est irrigué par l'artère interventriculaire antérieure.

— Les deux tiers postérieurs, par l'artère circonflexe.

Ainsi la circulation du ventricule gauche est-elle essentiellement gauche, excepté dans 5 % des cas où l'artère interventriculaire postérieure provenant de la coronaire droite donne quelques branches au ventricule gauche.

Le Ventricule Droit est irrigué par l'artère interventriculaire antérieure, par l'artère interventriculaire postérieure, et par l'artère coronaire droite.

La partie musculaire de la *cloison interventriculaire* est vascularisée par l'artère septale et par les artères interventriculaires antérieure et postérieure ;

la partie membraneuse par des branches des artères auriculaires droite et gauche.

Le faisceau de His est irrigué par l'artère septale. *Le nœud de Tawara* par les artères auriculaires droite et gauche.

On voit donc, et nous y insistons, que les principaux points qui distinguent la vascularisation chez le chien de celle observée chez l'homme sont :

— L'existence d'une artère septale indépendante.

— La formation de l'artère interventriculaire postérieure aux dépens de l'artère circonflexe, donc de la coronaire gauche.

— La richesse des anastomoses entre les deux systèmes coronaires.

— et enfin, le fait que chez le chien le nœud de Tawara a une irrigation le plus souvent antérieure, alors que chez l'homme elle est presque toujours postérieure.

PHYSIOLOGIE

La physiologie des artères coronaires, du fait de son importance dans la physiologie cardiaque, a été l'objet de multiples travaux.

Son étude est particulièrement délicate en raison des difficultés d'expérimentation qui résident non seulement dans la technique, mais encore dans l'interprétation des faits, les conditions expérimentales étant assez différentes de l'état physiologique normal. C'est pourquoi même actuellement certaines questions restent, comme nous allons le voir, encore incomplètement résolues.

Ce sont principalement, il faut le reconnaître, les Anglais et les Américains qui ont apporté la contribution la plus importante à la physiologie coronarienne.

Leurs recherches frappent par le nombre considérable d'expériences souvent très longues et délicates auxquelles ils se sont livrés, par la minutie et la virtuosité techniques dont ils ont fait preuve. Ceci n'est point dit pour diminuer la valeur des travaux français, mais au contraire pour la faire ressortir, étant donné les conditions matérielles qui régissent nos laboratoires.

C'est d'ailleurs également l'occasion d'adresser une critique aux auteurs anglo-saxons et américains : ils font preuve, en effet, d'une tendance excessive, croyons-nous, à transposer dans le domaine clinique leurs résultats expérimentaux aboutissant ainsi à certaines conclusions erronées.

ELLIOTT, en 1903 opère sur des fragments isolés de muscle cardiaque ; MEYER, en 1906, emploie des fragments d'artère coronaire. Quelques années plus tard les travaux de Mac WILLIAMS, MEYER et COW inspirés de la même technique, aboutissent à des conclusions qu'ANREP infirme bientôt.

D'ailleurs KNOGH montre que des fragments d'artère coronaire prélevés à des niveaux différents, ne présentent pas les mêmes réactions, prouvant ainsi le peu d'intérêt que peut présenter ce genre d'expérience.

Notons cependant que c'est par ce procédé que longtemps on a étudié les effets pharmacodynamiques de multiples produits sur les artères coronaires.

LANGENDORF dès 1899 emploie une méthode beaucoup plus physiologique. Il perfuse des cœurs battants, isolés, avec du liquide de Ringer Locke ou du sang défibriné.

C'est surtout à STARLING que revient le mérite, grâce à sa préparation « cœur-poumons » d'avoir beaucoup amélioré la précision de l'expérimentation. Il mesure les tensions aortique, pulmonaire et veineuse, facteurs importants dont jusqu'alors on

n'avait pas tenu compte. Il étudie le débit veineux coronaire en employant une canule qu'il fixe dans la veine coronaire. Cette méthode donne cependant, quant au débit coronarien total, des résultats incertains.

BOHR et HENRIQUÈS essaient sans succès de mesurer le débit coronaire en appréciant la différence entre le débit aortique et le débit pulmonaire.

En 1912 MORAWITZ et ZAHN comme STARLING emploient la préparation « cœur-poumons » mais ils mettent au point une canule « à tampon » qui, introduite à travers l'auricule droit et placée dans l'orifice du sinus coronaire, leur permet de drainer aisément la totalité du sang veineux.

LOWAT-EVANS et STARLING, de BARENNE montrent qu'une grosse veine postérieure s'abouchant tout près du sinus, MORAWITZ et ZAHN ne drainent par leur canule qu'une partie du flot total mais ils constatent que cette partie varie peu selon les cœurs et peut-être estimée à 60 % du flot coronaire total. Ainsi la méthode de MORAWITZ-ZAHN peut être considérée comme assez simple et suffisamment précise pour l'étude de la circulation coronaire. C'est d'ailleurs la méthode qu'ANREP et ses collaborateurs employèrent

Ces auteurs aboutirent à des conclusions que l'on peut résumer ainsi :

Le coefficient d'irrigation du muscle cardiaque est variable.

La circulation coronaire dépend d'un certain nombre de facteurs :

le cycle cardiaque,
le rythme cardiaque,
la pression artérielle,
la température,
le système nerveux.

C'est le rôle de chacun de ces principaux facteurs que nous allons étudier en détail.

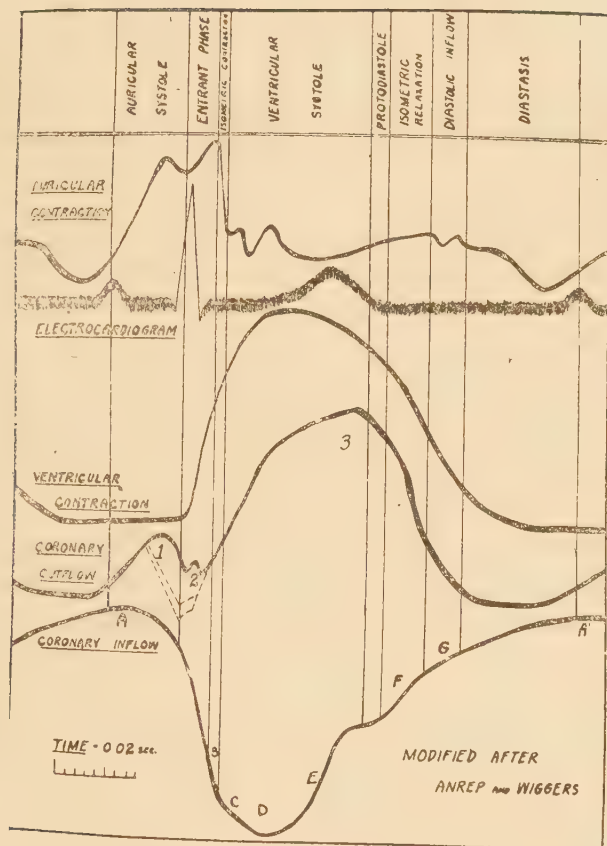
INFLUENCE DU CYCLE CARDIAQUE SUR LA CIRCULATION CORONAIRE

A la théorie de la circulation coronaire discontinue émise dès 1689 par SCARAMUCCI, soutenue également par STROEM, THÉBÉSIUS et VIEUSSENS qui prétendaient que lors de la systole l'accolement des valvules sigmoïdes aux orifices des artères coronaires provoquait leur occlusion, contestée déjà par certains physiologistes du XVIII^e siècle, s'est substituée la théorie moderne de la circulation coronaire continue.

ANREP et ses collaborateurs ont précisé par des expériences méthodiques et complètes les variations de la circulation artérielle et veineuse au cours des différentes phases du cycle cardiaque.

Ils enregistrèrent simultanément :

- L'apport sanguin coronaire.
- Le débit veineux coronaire.
- La pression intraventriculaire.
- La pression intra-auriculaire.
- La pression intra-aortique.



Graphiques montrant les variations des débits
coronaires artériel et veineux au cours du cycle cardiaque.
(Anrep)

— Ainsi que l'électrocardiogramme.

Ils obtinrent ainsi un tableau de graphiques reproduit ci-contre, que l'on peut résumer de la façon suivante :

— *Pendant la systole auriculaire :*

Le débit artériel s'accroît et il en est de même du débit veineux.

— *Pendant la courte phase de mise en tension :*

Le débit artériel baisse brusquement, tandis que le débit veineux marque une seconde augmentation.

— *Pendant la systole ventriculaire :*

Il y a une grosse augmentation du débit veineux qui atteint son maximum vers le milieu de la systole pour décroître ensuite rapidement jusqu'à la fin de celle-ci. La chute brusque du débit artériel continue jusque vers le milieu de la systole puis on observe une réascension rapide jusqu'à sa fin. Le plus petit passage du flot artériel correspond donc au maximum de la contraction ventriculaire.

— *Pendant la diastole :*

Les débits artériel et veineux sont progressivement croissants et le cycle recommence.

EFFETS DU RYTHME CARDIAQUE

PORTER, NAKAGAWA et KIMOSITA stimulant par un changement de température le nœud de KEITH et FLACK constatent que l'accélération du cœur entraîne une diminution du flux coronaire.

MIASAKI, SASSA, DRURY et SMITH, employant d'autres méthodes, ne confirment pas ces résultats.

ANREP emploie la stimulation électrique, ce qui lui permet de maintenir le muscle à une température constante et d'éviter ainsi les erreurs fondamentales de PORTER. Il conclut de ses expériences que le flux coronaire à chaque battement est proportionnel au rythme cardiaque, augmentant avec lui, mais seulement jusqu'à un certain rythme (200 battements par minute). Au-delà de ce « plafond » il y a dissociation, le débit n'augmentant plus avec la fréquence. A ce stade, dit-il, la diastole devient si courte que les vaisseaux n'ont plus le temps de se remplir. On conçoit l'importance clinique de ce phénomène. Les grandes crises de tachycardie paroxystique dans lesquelles le cœur bat 300 fois et même davantage par minute entraînent rapidement un déficit dans la nutrition myocardique et nécessitent l'administration de toni-cardiaques alors que les crises moyennes sont généralement très bien supportées.

MILLER, SMITH et GRABER font les mêmes constatations sur l'animal entier mais trouvent que l'augmentation du flux est plus marquée encore en cas de cœur bradycardique. Ils font jouer ainsi un rôle important au rythme cardiaque « initial ».

EFFETS DE LA PRESSION AORTIQUE

LANGENDORF, PORTER et STARLING ont constaté que le flux coronaire était sous la dépendance de la

contraction ventriculaire et de la pression sanguine dans l'aorte.

L'augmentation de la pression systolique intra-aortique intensifie la circulation coronaire. Le passage de cette pression de 80. millimètres de mercure à 100 millimètres augmenterait le débit coronaire de 100 %.

SMITH, MILLER, GRABER et d'autres auteurs se sont préoccupés du rôle de la pression diastolique. Ils ont fait varier celle-ci soit par l'introduction d'un clan convenable dans l'aorte, soit par la production d'un anévrisme expérimental artério-veineux. Ils ont constaté qu'une augmentation très sensible du flux coronaire accompagnait une augmentation de la pression diastolique, même en l'absence de variations de la pression systolique. Cette inter-dépendance de la pression diastolique et du débit coronaire a été encore vérifiée par la déchirure expérimentale des valvules sigmoïdes. La pression diastolique joue donc un rôle de premier plan dans la circulation coronaire.

KING et ANREP ont repris ces travaux et ont conclu à une variation parallèle de l'intensité de la circulation coronaire et de la « pression moyenne systolo-diastolique » mais c'est là un fait encore discuté.

DÉBIT CARDIAQUE ET DÉBIT CORONAIRE

On a constaté que lorsque les connexions nerveuses sont intactes, ce qui est réalisé dans les expériences portant sur l'animal entier, une augmentation du

débit cardiaque s'accompagnait d'un accroissement du débit coronaire ; ce phénomène ne se produit pas si l'on a sectionné les deux pneumogastriques. Si le cœur est énérvé et isolé la pression artérielle est le seul facteur entrant en jeu pour modifier le débit coronarien.

EFFETS DES TROUBLES DU RYTHME

Il a été démontré que des extra-systoles isolées n'influençaient pas le débit coronaire, mais que par contre la dissociation auriculo-ventriculaire entraînait une diminution de ce débit. (SMITH).

La fibrillation auriculaire laisse le flot coronaire inchangé alors que la fibrillation ventriculaire l'augmenterait nettement (ANREP et HAUSLER).

EFFETS DES AGENTS CHIMIQUES.

STARLING puis plus tard GRÜBER et ROBERTS ont constaté que les acides tendaient à produire une vasodilatation et les alcalis une vaso-constriction.

Le taux de l'oxygène sanguin est un facteur important dans la circulation coronaire. Une légère diminution de ce taux d'oxygène entraîne une très légère augmentation du débit. Si cette diminution est plus marquée (si 50 % du taux de l'oxyhémoglobine se trouvent à l'état réduit) le débit peut être augmenté de 400 à 500 %.

On a essayé d'expliquer ce phénomène. Il ne paraît

guère possible de l'attribuer à l'augmentation concomitante du CO^2 dans le sang. Il est reconnu que ce fait entraîne une vaso-dilatation mais celle-ci est peu importante et en tout cas, disproportionnée avec celle que l'on observe par la diminution du taux de l'oxygène. Peut-être s'agit-il de perturbations provenant d'une accumulation de produits non volatils du métabolisme cardiaque, qui ont, comme l'ont prouvé MARCKWALDER et STARLING, le plus puissant effet vaso-dilatateur.

R. HILTON et EICHHOLTZ ont montré également que les vaisseaux coronaires étaient extrêmement sensibles aux variations de la tension de l'oxygène du sang circulant, leur état de contracture étant presque proportionnel à cette tension.

Quoi qu'il en soit l'*anoxémie* peut donc être considérée comme un facteur extrêmement important de vaso-dilatation coronaire.

ROLE DU SYSTÈME NERVEUX.

INNERVATION DES ARTÈRES CORONAIRES.

Les anatomistes et les physiologistes ont longuement étudié le problème de l'innervation coronarienne qui, encore actuellement, reste très discuté.

WOOLHARD a montré l'existence d'une double innervation :

- Vagale.
- Sympathique.

qui se prolonge même jusqu'aux plus fines ramifications.

Les gros troncs ont des fibres sympathiques et vagues en égales quantités, les petites branches présentent une prédominance vagale.

Rôle du pneumogastrique :

Dès 1853 BROWN-SÉQUARD constate que l'excitation du X entraîne une vasoconstriction coronaire. La même constatation est faite par PANUM, puis par PORTER. Ce dernier interprète la diminution du débit comme étant le résultat du ralentissement cardiaque, mais MAAS montre que la vaso-constriction subsiste même après l'arrêt du cœur.

ANREP et SEGAL constatent qu'après section des deux X le débit coronarien est presque doublé et ils concluent que l'excitation du X augmente le tonus des vaisseaux coronaires.

Rôle du sympathique :

MAAS, SASSA, MEYER, MORAWITZ et ZAHN montrent que l'excitation du sympathique entraîne la vasodilatation.

L'adrénaline et la stimulation du ganglion stellaire produisent la même action.

DOGIEL et ARCHANGELSKI contredisent ces résultats et affirment l'action vaso-constrictrice du sympathique ainsi d'ailleurs que, plus récemment, LERICHE et ses collaborateurs.

Les intéressants travaux de ces derniers méritent, nous semble-t-il, d'être relatés avec quelques détails.

Ces auteurs estiment que les travaux faits jusqu'ici sont sujets à de graves reproches. Le fait d'avoir employé pour ces recherches des animaux inférieurs tels que la grenouille ou le pigeon, et d'avoir utilisé des méthodes complexes et extra-physiologiques telles que la préparation « cœur-poumons » de STARLING, suffit à leur avis à rendre douteux et sans grande valeur les résultats obtenus.

Aussi, dans leurs expériences, ils opèrent sur des mammifères et réalisent des conditions aussi physiologiques que possible. Ils emploient le chien endormi à la morphine-somnifère. Ils introduisent une canule de François FRANK dans la carotide primitive droite et entretiennent la respiration artificielle. Ils découvrent le cœur par voie transpleurale gauche après avoir resséqué deux à trois côtes. Ils ouvrent le péricarde et introduisent une autre canule de François FRANK dûment modifiée dans la branche descendante de l'artère coronaire gauche. Ils ne réussissent que cinq fois sur les huit chiens sur lesquels portent leurs expériences. Les trois autres chiens meurent au cours de l'opération de fibrillation ventriculaire. Dans deux cas la canule est introduite dans le bout central de l'artère ; dans trois cas dans le bout périphérique, selon la technique de NOLF. Les deux canules étant en place, les expérimentateurs excitent successivement avec un courant induit faible et par leur bout périphérique les trois nerfs suivants préalablement isolés :

— Le ganglion étoilé.

— La branche antérieure de l'anse de VIEUSSENS gauche..

— Le pneumogastrique gauche.

On sait que l'excitation du ganglion étoilé, de même que celle de l'anse de Vieüssens entraîne une élévation rapide de la pression carotidienne et que l'excitation du pneumogastrique engendre, au contraire, un abaissement rapide de cette pression.

Dans leurs expériences LERICHE et ses collaborateurs constatent que « la courbe de la pression coronarienne centrale suit très fidèlement la courbe carotidienne, c'est-à-dire qu'elle s'élève après excitation du sympathique et qu'elle s'abaisse après excitation du pneumogastrique, et ceci dans des proportions et pour des temps rigoureusement pareils pour les deux courbes qui se superposent donc strictement. »

« La courbe de la pression coronarienne périphérique montre que celle-ci aussi augmente après excitation électrique du ganglion étoilé et de l'anse de Vieüssens et s'abaisse après excitation du pneumogastrique. Mais les modifications sont plus longues à s'installer, plus longues à disparaître et moins accusées pour la pression coronarienne périphérique que pour la pression coronarienne centrale. »

Ainsi, contrairement à l'opinion classique, en enregistrant la pression périphérique de la branche descendante de la coronaire gauche, LERICHE et ses collaborateurs ne constatent pas, après excitation du ganglion étoilé ou de l'anse de Vieüssens, la vaso-dilata-

tion ni après excitation du pneumogastrique, la vaso-constriction coronaire.

Les auteurs concluent donc que ces quelques expériences, qui d'ailleurs méritent d'être poursuivies, semblent indiquer que l'innervation vaso-motrice des artères coronaires suit la loi générale de l'innervation de l'aorte et de ses branches.

Signalons enfin que certains auteurs ont même été jusqu'à prétendre que les coronaires sont dénuées de nerfs vaso-moteurs et que le débit de ces vaisseaux n'est influencé que par des facteurs mécaniques de la circulation cardio-aortique.

Quoi qu'il en soit, actuellement, l'immense majorité des physiologistes est d'accord pour affirmer l'action vaso-dilatatrice du sympathique et l'action vaso-constrictrice du pneumogastrique.

ANREP et SEGAL ont bien montré que l'on devait attribuer certains de ces résultats contradictoires au fait que le sympathique contient des fibres vaso-constrictrices et le vague des fibres vaso-dilatatrices. Ainsi on s'explique que l'excitation du vague augmente parfois le débit avant de le réduire, et inversement que l'excitation du sympathique provoque la vaso-constrictrices avant la vaso-dilatation.

Avant de terminer ce chapitre il faut signaler l'existence d'une vaso-dilatation réflexe que l'on observe assez fréquemment :

- soit après excitation des nerfs sensoriels,
- soit au cours de l'anémie cérébrale,
- soit après excitation du bout central du nerf

sciatique, du vague hépatique, splanchnique, cervical ou du ganglion cœliaque.

Ces réflexes sont assez variables et il est difficile de prévoir le type de réaction puisqu'on peut observer soit une vaso-dilatation, soit une vaso-constriction, soit même l'une et l'autre de ces actions successivement. En tous les cas l'ablation du ganglion étoilé abolit complètement ces réflexes. Ces phénomènes sont d'observation surtout clinique.

A côté de l'innervation vaso-motrice que nous venons de décrire il existe une *innervation sensorielle* qu'il est important de connaître.

SUTTON et LUETH ont constaté que la compression des artères coronaires provoque une douleur aiguë, des nausées et parfois des vomissements chez le chien. Ces phénomènes ne s'observent plus après ablation du ganglion étoilé ainsi qu'après alcoolisation des artères disséquées préalablement.

La section des vagues reste sans action sur la douleur. Ils en déduisent que la douleur doit être transmise par l'intermédiaire du sympathique et que les nerfs sensibles à la douleur doivent être contenus dans le tissu péri-artériel.

HISTORIQUE DE LA LIGATURE CORONARIENNE

Comme nous l'avons annoncé précédemment nous allons donner un développement particulièrement important à l'histoire de la ligature coronarienne.

Ce chapitre peut paraître un peu long, cependant nous croyons qu'il n'est pas inutile de procéder à une revue générale détaillée de la question.

Parcourir les diverses étapes chronologiques de l'expérimentation nous paraît être la manière la plus simple, et la plus agréable aussi, d'exposer dans leurs moindres détails les connaissances actuellement acquises.

Dans cet historique qui s'étend sur plus de deux siècles, on peut schématiquement distinguer trois grandes périodes nettement différentes.

Une première période marquée par des travaux épars, sans suite ni ordre, sans aucune rigueur scientifique et à vrai dire peu fertile en résultats intéressants, s'étend jusqu'aux environs de 1895.

A cette époque PORTER inaugure la seconde période, celle des premières recherches méthodiques, précises, rigoureuses ; illustrée par les noms de HIRCH SPALTEHOLTZ, MILLER et MATHEWS elle prend fin en

1910 lorsque LEWIS introduit l'électrocardiogramme comme mode d'investigation.

L'emploi des « tracés » modifie alors complètement l'expérimentation, permettant l'analyse minutieuse de tous les troubles du rythme et permettant même d'apprécier la valeur intrinsèque de la contraction myocardique.

Aussi cette troisième période est-elle particulièrement fertile en résultats précis, complets, méthodiques et en applications pratiques concernant la pathologie humaine.

* * *

C'est à la fin du ^{xvii}e siècle qu'on trouve le premier travail expérimental concernant la ligature des artères coronaires. En effet, en 1698 CHIRAC, médecin du duc d'Orléans, constate que la ligature des artères coronaires entraîne chez le chien l'arrêt rapide du cœur.

Cette observation reste isolée.

Peut-être CHIRAC eut-il été plus loin dans ses investigations si les médecins de son époque s'étaient davantage intéressés aux artères coronaires, mais la fréquence et les conséquences sérieuses des affections de ces vaisseaux étaient alors méconnues et devaient le rester pendant encore bien des années.

*
* *

Ce n'est vraiment qu'avec ERICHSSEN que commence en 1842 la véritable étude expérimentale de l'influence de l'interruption de la circulation coronaire sur le cœur bien que, quelques années auparavant, PAVY ait publié ses observations sur les relations existant entre l'angine de poitrine et la sclérose coronarienne.

ERICHSSEN lie près de leur origine les artères coronaires du chien. Il constate une bradycardie qui va en augmentant graduellement, aboutissant à l'arrêt cardiaque en trois à vingt-et-une minutes selon les cas. C'est, selon lui, dans un ordre constant que disparaissent les contractions des différentes cavités cardiaques. Lorsque la ligature porte sur l'artère coronaire antérieure c'est d'abord le ventricule gauche qui s'arrête de battre, puis l'oreillette droite, l'oreillette gauche ensuite, et enfin le ventricule droit. Ses expériences lui permettent de considérer l'oblitération coronarienne comme une cause fréquente de mort subite chez l'homme.

*
* *

Quelques années plus tard, SCHIFF prétend que la ligature d'une artère coronaire produit immédiatement la paralysie de la région cardiaque qu'elle irrigue alors que les régions avoisinantes conservent leur rythme habituel.

*
* *

En 1867 BEZOLD et BREYMANN publient le compte-rendu de leurs expériences pratiquées sur le lapin curarisé.

Après pincement de l'artère coronaire gauche ils observent un ralentissement du ventricule gauche accompagné d'une arythmie qui, sans cesse croissante aboutit à l'arrêt cardiaque suivi de fibrillation.

*
* *

En 1867 également VULPIAN conclut de ses travaux que les troubles cardiaques sont plus ou moins importants selon que l'oblitération artérielle est complète ou incomplète, qu'elle porte sur une seule artère ou sur les deux.

*
* *

En 1881 la question semble à l'ordre du jour et dans la même année :

— SÉE, BOCHEFONTAINE et ROUSSY en France,

— SAMUELSON, COHNHEIM et SCHULTESS-RECHBERG, en Allemagne, publient leurs travaux à quelques mois d'intervalle.

SÉE, BOCHEFONTAINE et ROUSSY opèrent sur des chiens engourdis par le curare, anesthésiés par la

morphine et le chloral et soumis pendant toute la durée de l'expérience à la respiration artificielle.

Ils constatent, après ligature des deux artères coronaires près de leur origine, au bout d'un temps variant entre une et deux minutes, le ralentissement des contractions, puis l'arrêt brusque suivi de fibrillation plus ou moins prononcée.

Ils observent également qu'il n'est point nécessaire de ligaturer les deux artères près de leur origine et ainsi de priver tout le muscle cardiaque de son apport sanguin pour observer ces phénomènes. Ils les créent par ligature de l'artère coronaire postérieure associée à celle des deux branches principales de la coronaire, antérieure, de façon à respecter le rameau septal.

La ligature d'un rameau ventriculaire de la coronaire antérieure se distribuant au ventricule gauche, ajoutée à celle d'un rameau homologue du ventricule droit provenant de la coronaire postérieure produit un effet identique ainsi d'ailleurs que la ligature des deux branches principales de la coronaire antérieure.

Ils notent également que la section des nerfs vago-sympathiques ne modifie pas ces phénomènes. Ils déduisent donc de leurs expériences que l'arrêt de la circulation propre du cœur modifie la contraction des fibres musculaires cardiaques qui deviennent alors incapables de se contracter selon le rythme habituel.

*
* *

SAMUELSON constate chez le lapin curarisé que la

compression de l'artère coronaire gauche est suivie rapidement de l'arrêt du ventricule gauche. Cet arrêt précédant toujours celui du ventricule droit.

*
* *

COHNHEIM et SCHULTESS-RECHBERG procèdent à une expérimentation plus complète.

Ils emploient des chiens curarisés. Ils constatent que chacun des deux troncs principaux de l'artère coronaire gauche peut être pincé sans trouble cardiaque immédiat. Une ou deux minutes après apparaît une légère irrégularité des deux ventricules avec ralentissement net et chute rapide de la tension artérielle. Enfin les deux ventricules s'arrêtent brusquement en diastole.

*
* *

BETTELHEIM en 1892 obtient par ligature de la coronaire gauche un ralentissement cardiaque allant s'accroissant et devenant très marqué immédiatement avant l'arrêt complet. Il constate une chute de la tension artérielle carotidienne et il l'attribue à une perte de la puissance contractile du ventricule gauche. Par contre la tension prise au niveau de la veine jugulaire et de l'artère pulmonaire ne présente aucune modification jusqu'au moment précédant l'arrêt cardiaque. Il en déduit que le ventricule droit conserve jusqu'à la fin sa puissance contractile.



Il faut arriver à PORTER (1894-1896) pour trouver une série d'études méthodiques et conduites selon la méthode scientifique. Il emploie le chien comme animal d'expérience. Il l'anesthésie à l'aide de morphine et de curare. Il aborde le cœur par ressection d'une partie des six côtes supérieures gauches, il coud le péricarde au bord de la plaie thoracique.

Il fait porter les ligatures sur la coronaire droite, la descendante, la circonflexe, et l'artère septale. Il dissèque préalablement ces artères sur une longueur de 1 à 2 millimètres en respectant le tissu péri-artériel. Chaque ligature est contrôlée par une dissection « post-mortem ».

Ses expériences portent sur la ligature de cinquante artères. L'opération en elle-même n'amène jamais de perturbation cardiaque, si ce n'est, exceptionnellement, une légère et transitoire irrégularité du pouls.

Dans un premier groupe d'expériences il étudie la fréquence de l'arrêt cardiaque, l'intervalle entre la ligature et la défaillance et l'effet de la ligature sur le rythme et le synchronisme des ventricules.

Il constate que l'arrêt ventriculaire ne s'observe pas après ligature de l'artère septale, qu'elle s'observe rarement après ligature de la coronaire droite (18 % des cas) fréquemment après ligature de la descendante (50 % des cas), presque toujours après ligature de la circonflexe, (80 % des cas) ; que la ligature

de deux de ces artères dans cinq cas sur 14 n'entraîne pas l'arrêt ventriculaire (dans chacun de ces cas l'artère coronaire droite était une des deux artères occluses) ; que la ligature de trois de ces artères est toujours suivie de l'arrêt cardiaque.

Il trouve que le nombre de secondes séparant la ligature de l'arrêt varie avec l'artère. Il est minime lors de l'occlusion de l'artère circonflexe.

Quant au rythme ventriculaire il n'observe que rarement des modifications si la ligature n'est pas suivie d'arrêt.

Dans les cas de ligatures suivies d'arrêt cardiaque les modifications du rythme apparaissent plus ou moins tardivement et ce n'est qu'exceptionnellement qu'elles font complètement défaut.

Enfin, en ce qui concerne le synchronisme ventriculaire il constate que, quel que soit le ventricule atteint par la ligature, les deux ventricules s'arrêtent au même moment, leur arrêt étant définitif et suivi immédiatement de fibrillation.

Dans un second groupe d'expériences il examine les effets de la ligature sur la tension intraventriculaire.

Il pratique dans ce but 28 ligatures chez 18 chiens et conclut à une diminution progressive et continue de la tension intraventriculaire presque immédiatement consécutive à la ligature.

Dans les cas où la ligature est incapable de provoquer l'arrêt, cette baisse de la pression est transitoire ou même absente.

Lorsque la ligature est suivie d'arrêt la pression diastolique intraventriculaire est invariablement augmentée et la pression systolique diminuée. Cet arrêt est d'ailleurs souvent précédé d'oscillations de la tension.

Enfin dans un troisième groupe d'expériences il recherche l'influence de l'anémie d'un ventricule sur la contraction de l'autre.

Il constate que l'influence est nette et rapide, les deux ventricules s'arrêtant simultanément.

Ces conclusions, nous le voyons, diffèrent en partie tout au moins de celles de COHNHEIM et SCHULTESS-RECHBERG en ceci que, pour PORTER la ligature du tronc principal de l'artère coronaire gauche n'est pas nécessairement fatale et que la chute de la tension est progressive et non subite.

*
* *

HIRSCH et SPALTEHOLTZ en 1907 essaient de vérifier si les artères coronaires sont des vaisseaux terminaux comme le disait COHNHEIM.

Ils emploient 8 chiens et deux singes et ils ligaturent chez ces dix animaux le tronc de l'artère intraventriculaire antérieure.

L'opération se passe bien et après convalescence il n'existe pas de trouble cardiaque. Après quelques semaines de survie ces animaux sont sacrifiés. L'autopsie montre dans la paroi du ventricule gauche quelques petites zones de nécrose beaucoup moins

étendues que ne le fait prévoir le territoire de l'artère occluse.

Dans un cas l'animal ayant saigné abondamment la région lésée fut plus étendue, les auteurs en déduisent que le degré d'infarctus dépend de la pression intra-coronarienne et que cette pression étant suffisante, la circulation collatérale doit rapidement contribuer à l'irrigation de la région.

D'où la conclusion clinique qu'ils tirent de ce fait : de maintenir dans les crises d'angor pectoris la tension artérielle à un niveau élevé afin de rendre le plus petit possible le degré de l'infarctus.

Aussi, étant donné l'absence de troubles cardiaques après ligature et la petitesse relative de l'aire d'infarctus HIRSCH et SPALTEHOLTZ concluent à l'existence d'anastomoses physiologiques et fonctionnelles en plus des anastomoses anatomiques décrites auparavant par MERCKEL.

*
* *

En 1909 MILLER et MATHEWS étudient les effets sur le cœur de l'obstruction expérimentale de l'artère coronaire gauche.

Ils reprennent les expériences de HIRSCH et SPALTEHOLTZ.

Opérant sur le chien, ils emploient l'éther comme anesthésique. Ils prennent des tracés de la tension artérielle. Ils pratiquent un volet costal pour atteindre les artères coronaires ; cette opération entraîne une

légère chute de la tension artérielle bien que la perte sanguine soit insignifiante. Ils comprennent dans leurs ligatures l'artère et la veine.

Dans la première partie de leur travail ils exposent leurs recherches sur l'importance de l'artère qu'il est nécessaire de lier pour obtenir l'arrêt cardiaque.

Chez 20 chiens ils procèdent à la ligature :

— Soit des deux branches principales de la descendante antérieure.

— Soit seulement de l'une d'elles.

Ils n'observent alors qu'une légère arythmie transitoire et une minime accélération du pouls qu'ils attribuent d'ailleurs à la manipulation.

Le cœur revient rapidement à la normale sans qu'il y ait de trouble net de la contraction cardiaque ou de chute de la tension artérielle.

Chez 23 chiens ils ligaturent l'artère circonflexe à des distances variant de 7 à 15 millimètres de son origine.

— 18 de ces animaux ne montrent que quelques troubles cardiaques (extra-systoles isolées et légère chute de la tension artérielle) et leur cœur redevient normal quelques instants après.

— 5, par contre présentent des troubles plus accentués (extra-systoles nombreuses et dilatation notable du ventricule gauche.

— 2 de ces animaux, après dilatation considérable du ventricule gauche suivie de dilatation de l'oreillette gauche, puis de l'oreillette droite, et finalement du ventricule droit, meurent en moins de cinq minutes.

Chez 18 des rescapés, ils ligaturent, sans observer de conséquences sérieuses, une ou plusieurs branches principales de la descendante. Il n'en est pas de même lorsqu'ils pratiquent la ligature secondaire du tronc de la descendante, l'arrêt cardiaque est alors instantané.

Notons, qu'au cours d'expériences semblables, PORTER eut une mortalité beaucoup plus forte, MILLER et MATHEWS attribuent ce fait à l'emploi du curare et de la morphine comme anesthésiques.

La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude du processus d'arrêt au cœur.

Les auteurs observent un certain nombre de signes prémonitoires : arythmie, extra-systoles gauches, dilatation progressive du ventricule gauche, puis du ventricule droit, chute progressive de la tension artérielle.

Ils constatent que l'arrêt du ventricule gauche précède celui du ventricule droit de plusieurs minutes dans certains cas. Ce phénomène est surtout net chez les chiens préalablement traités par le strophanthus.

Ces résultats diffèrent donc de ceux de COHNHEIM qui, nous l'avons vu, avait constaté un arrêt soudain et simultané des deux ventricules, avec chute brusque de la tension artérielle. Ils diffèrent également de ceux de PORTER, qui avait observé, lui aussi, un arrêt simultané des deux ventricules.

Là encore, MILLER et MATHEWS attribuent ces conclusions différentes à la différence des anesthésiques.

Dans la troisième partie, les auteurs étudient les anastomoses coronaires.

Chez 20 chiens, ils lient les deux branches principales de la descendante ; 8 seulement de ces animaux survivent à l'intervention : 4 sont sacrifiés entre le cinquième et le trente-cinquième jour, sans qu'ils aient présenté de troubles cardiaques importants. L'autopsie montre une petite zone infarctée, mais aucune dilatation des cavités. Quatre autres animaux meurent entre le vingt-sixième et le quatre-vingt-dixième jour presque subitement après une courte phase d'agitation et de dyspnée intense, l'autopsie révèle une dilatation importante des ventricules et une zone de nécrose assez étendue, avec amincissement net de la paroi.

Tout signe donc une insuffisance cardiaque aiguë.

MILLER et MATHEWS concluent que les anastomoses ne sont pas suffisantes pour maintenir la nutrition du muscle cardiaque et ils attribuent les conclusions optimistes de MERCKEL, HIRSCH et SPALTEHOLTZ au sacrifice trop précoce de leurs animaux.

Dans la dernière partie enfin, les auteurs examinent les effets de certains médicaments sur les troubles cardiaques causés par la ligature des artères coronaires.

Ils essayent la teinture de strophanthus à la dose de un dixième de centimètre cube intra-veineux et ils obtiennent dans les cas de défaillance cardiaque accentuée, un renforcement de la systole, une dimi-

nution graduelle de la dilatation ventriculaire et une réascension de la tension artérielle.

Ils constatent que le strophantus administré aux chiens avant l'opération leur permet de supporter la ligature d'une branche plus importante.

Par contre, à leur avis, la morphine augmenterait la rapidité avec laquelle les troubles se produisent, ce qui semble bien expliquer la relativement forte mortalité au cours des expériences de PORTER.

Ils emploient sans succès, et cela se comprend aisément, les divers vaso-dilatateurs.

MILLER et MATHEWS en tirent la conclusion thérapeutique que, seuls le strophanthus et les stimulants, tels que caféine, huile camphrée et digitale sont doués de quelque efficacité dans les cas d'embolie.

Ces importants travaux couronnent la première période de l'histoire de la ligature coronarienne.

*
* *

C'est LEWIS, en 1910 qui inaugure « *l'ère de l'électrocardiogramme* ».

Il essaye, par la ligature coronarienne, d'élucider le mécanisme des accès de tachycardie paroxystique.

Il emploie le chien comme animal d'expérience. L'anesthésie est faite à l'éther et à la morphine. Il enregistre les courbes des pressions auriculaire, ventriculaire, carotidienne. Il n'utilise pour ses tracés électrocardiographiques que la deuxième dérivation.

Toutes ses expériences sont pratiquées après sec-

tion des nerfs vago-sympathiques. Ses ligatures portent sur deux artères :

- la branche descendante de la coronaire gauche,
- la coronaire droite près de son origine.

Il note, dès la ligature, un changement de la couleur des muscles au niveau de la zone ainsi ischémisée, qui devient d'abord cyanotique, puis rapidement livide. Bientôt, cette région se laisse dilater, ballonniser, se gonflant d'avantage à chaque systole et bientôt, la contraction devient invisible. Quant à la fin de l'expérience survient la fibrillation ventriculaire, la partie lésée du muscle n'y participe pas.

Dans 10 cas sur 17, LEWIS arrive à provoquer la tachycardie.

Après ligature de la branche descendante de la coronaire gauche, il observe :

- d'abord des extra-systoles ventriculaires isolées qui, plus tard, se succèdent par groupes de 2 à 3, formant à certains moments, un rythme bi ou tri géminé.

- parfois surviennent des extra-systoles rétrogrades,

- le plus souvent ces troubles aboutissent à une crise de tachycardie paroxystique, le nombre de battements cardiaques pouvant alors atteindre ou dépasser 400 par minute. Ces crises durent de quelques secondes à trente-cinq minutes. Elles sont suivies parfois d'un retour à la normale, mais le plus souvent le ventricule entre en fibrillation.

Après ligature de la coronaire droite, LEWIS cons-

tate des irrégularités du rythme d'une plus grande variété, des extra-systoles auriculaires et ventriculaires en plus ou moins grand nombre, soit isolées, soit groupées, pouvant réaliser un rythme bi ou trigéminé. Les extra-systoles interpolaires sont plus rares.

Là, comme précédemment, ces troubles sont suivis, le plus souvent, de tachycardie paroxystique entraînant fréquemment la fibrillation. Ce n'est que rarement que se produit le retour à la normale.

Ainsi, grâce à l'électrocardiogramme, LEWIS a fait, on le voit, une analyse précise des différentes variétés topographiques d'extra-systoles. Il a montré l'origine hétérotope ventriculaire des accès de tachycardie paroxystiques réalisés.

*
* *

DONZELOT, en 1915, procède, dans le laboratoire du P^r GLEY, au Collège de France, à des expériences similaires poursuivant un but à peu près identique à celui de LEWIS.

Il étudie les arythmies consécutives à la ligature coronaire, et leurs rapports possibles avec la tachycardie paroxystique.

Par ces ligatures il produit les accès tachycardiques. Il déduit de ses travaux que des troubles de la circulation moins brusques, moins complets que dans le cas

de ligature, tels qu'on peut les observer en clinique, soit par lésion, soit par simple vaso-constriction peuvent produire des accès analogues.

La même année KAHN parvient, avec beaucoup de difficultés, à ligaturer l'artère septale chez le chien.

Il voit alors se produire des troubles identiques à ceux obtenus par la section du faisceau de His.

Jusqu'ici, ces divers travaux n'avaient donné que des résultats épars, sans cohésion, et aucune étude méthodique de la question n'avait été faite.

C'est SMITH qui, en 1918, y procède.

Il étudie, d'une façon très approfondie, non seulement les conséquences immédiates, mais encore les conséquences lointaines, tant physiologiques qu'histologiques, et électrocardiographiques de la ligature expérimentale des artères coronaires du chien.

Le premier, il essaye de tirer de ses expériences des conclusions applicables à la pathologie humaine et, à l'appui de sa thèse, il rapporte un certain nombre d'observations cliniques.

C'est sur 66 chiens que portent ses travaux.

Il anesthésie l'animal à l'éther, entretient la respiration artificielle à l'aide d'une soufflerie, il incise le thorax le long du bord gauche du sternum pour les ligatures gauches, le long du bord droit pour les ligatures droites, et il pratique un volet costal intéressant les troisième, quatrième et cinquième côtes. La liga-

ture effectuée, il referme rapidement le péricarde, sans s'occuper de la plèvre.

Il fait un tracé, avant l'opération, puis de dix minutes en dix minutes, dans les deux à trois heures qui lui succèdent, plusieurs fois par jour, dans les cinq à six jours suivants, enfin une fois par jour seulement, par la suite, jusqu'à ce que les animaux meurent ou soient sacrifiés.

Il procède, chez 11 chiens à la ligature du rameau descendant antérieur à un ou deux centimètres de son origine.

Un chien meurt deux minutes près l'intervention avec une fibrillation ventriculaire subite (ce cas est discutable, l'animal ayant déjà servi à d'autres expériences ; il présentait d'ailleurs une inversion de l'onde T, dans les trois dérivations, avant l'intervention).

Dix chiens survivent :

— Un meurt le huitième jour d'infection.

— Un meurt le dix-septième jour d'insuffisance cardiaque.

— Un meurt le seizième jour sans qu'on en sache la cause.

Sept restent en bonne santé et on les sacrifie successivement du dix-huitième au soixante-troisième jour.

La circonflexe est ligaturée chez 14 chiens à un ou deux centimètres de son origine.

— 4 meurent pendant l'opération.

— Parmi les 10 autres :

4 meurent 10 heures après,
6 survivent jusqu'à l'autopsie.

La coronaire droite est liée chez 8 chiens à 2 ou 3 centimètres de son origine.

— 4 meurent presque immédiatement.

— 1 meurt d'infection le 3^e jour.

— 2 meurent de broncho-pneumonie les 10^e et 12^e jours respectivement.

— Le survivant est sacrifié le 28^e jour.

Le rameau descendant et un ou plusieurs rameaux circonflexes sont liés chez 18 chiens.

— 9 meurent dans les 24 heures.

— 3 meurent d'infection entre le 3^e et le 21^e jour.

— 2 meurent de défaillance cardiaque respectivement le 15^e et 17^e jours.

— Les 4 survivants sont sacrifiés l'un le 42^e jour, l'autre le 81^e jour.

La première branche collatérale du rameau descendant antérieur gauche et une ou plusieurs branches de la circonflexe sont liées chez 16 chiens :

— 6 meurent d'hémorragie post-opératoire.

— 1 meurt de choc.

— 2 meurent d'infection.

Aucun des 8 survivants ne présente de signe de défaillance cardiaque.

Les électro-cardiogrammes pris avant l'opération sont tous à peu près semblables :

— L'onde R est plus marquée en D II et D III.

— L'onde T est souvent inversée dans une ou deux dérivations. Quant T est inversée dans les 3

dérivations l'expérience a montré que la mort survenait presque toujours dans les 24 heures qui suivaient l'opération.

SMITH constate après la ligature que les extra-systoles sont les accidents les plus fréquents survenant habituellement au bout de quelques minutes. Leur nombre et leur type dépendant du territoire ischémié.

La ligature de la coronaire droite ou de la branche descendante antérieure, artères irriguant les oreillettes et les ventricules correspondants déclenche des extra-systoles de type auriculaire et ventriculaire. La ligature de la branche descendante antérieure, artère contribuant à la vascularisation des deux ventricules déclenche des extra-systoles ventriculaires droites et gauches.

Les extra-systoles sont plus nombreuses après ligature des gros troncs et leur maximum de fréquence s'observe le lendemain de l'opération. Elles vont ensuite progressivement décroître pour disparaître presque complètement à la fin de la première semaine.

Après certains cas de ligatures de la circonflexe des extra-systoles persistent jusqu'à la mort.

SMITH observe fréquemment de la tachycardie, son apparition est précédée par des salves d'extra-systoles. Certaines de ces crises de tachycardie sont calmées par le repos absolu, le plus souvent elles aboutissent à la fibrillation ventriculaire. Il s'en faut cependant que la fibrillation soit toujours précédée de tachycardie.

De toute façon, sauf peut-être dans un cas, la fibrillation a toujours été suivie de mort.

De toutes les modifications des complexes électrocardiographiques, ce sont celles de l'onde T qui semblent être, pour SMITH, les plus constantes et les plus remarquables. Elles succèdent à la ligature de n'importe quelle branche de la coronaire gauche et se déroulent dans un ordre à peu près constant.

Immédiatement après la ligature SMITH observe une accentuation de T. Cette augmentation de voltage semble être proportionnelle à l'importance de la branche ligaturée.

Vingt-quatre heures plus tard T devient fortement négative, formant une dépression profonde et d'autant plus accentuée que l'artère ligaturée est plus importante.

Au bout de cinq à six jours la négativité de T diminue graduellement et du 6^e au 8^e jour T redevient positive.

La durée de la négativité semble dépendre de l'artère ligaturée. Le retour à la positivité se fait habituellement dans un ordre fixe : d'abord en D III, puis en D II, enfin en D I. Dans de rares cas cet ordre est inversé.

Enfin la 4^e semaine T devient définitivement iso-électrique ou négative dans une ou plusieurs dérivations.

En ce qui concerne le complexe ventriculaire initial QRS on note dans quelques cas une certaine diminu-

tion d'amplitude ; une prédominance droite ou gauche est fréquemment observée.

Une autre partie importante des travaux de SMITH est consacrée à l'étude du caractère des lésions cardiaques engendrées par la ligature.

Il constate que les lésions consécutives à la ligature de la branche descendante antérieure sont d'un type assez constant mais qu'elles varient beaucoup en étendue.

A l'examen des pièces il trouve sur la paroi antérieure une surface triangulaire de dépression dont la base est tournée vers la base de l'organe. Cette surface est pâle, de consistance molle ou ferme selon que la lésion est récente ou ancienne. Très souvent la pointe du cœur est assez nettement ramollie. Dans quelques cas la paroi ventriculaire est réduite à l'épaisseur d'une feuille de papier et présente un début d'anévrisme. Quoi qu'il en soit la dégénérescence endocardique est toujours plus marquée que l'épicardique. C'est d'ailleurs la ligature des diverses branches de la circonflexe qui entraîne la dégénérescence endocardique la plus étendue. La ligature de la première branche descendante de cette artère détermine la dégénérescence fibreuse du muscle papillaire antérieur ; la ligature de la branche descendante postérieure celle du muscle papillaire postérieur.

Les lésions résultant de l'occlusion de la coronaire droite sont limitées aux parois antérieure et latérale du ventricule droit.

Au point de vue microscopique des coupes prati-

quées 24 heures après l'opération montrent une infiltration d'hématies incluses entre les fibres musculaires, les noyaux cellulaires sont pâles, le protoplasme est peu teinté.

Au bout d'une semaine il existe un début de formation de tissus fibreux et la dégénérescence cellulaire s'accroît.

Trois semaines après l'opération la fibrose est totale.

SMITH termine en rapportant quelques observations cliniques recueillies par son maître, le Dr HERICK, qui sont du plus haut intérêt.

Il s'agit de thromboses coronaires diagnostiquées cliniquement et vérifiées à l'autopsie.

L'électrocardiogramme montre des tracés où l'onde T a un aspect en tous points semblable dans sa forme et dans son évolution à celui décrit plus haut chez le chien.

L'auteur conclut que, si d'autres expériences viennent étayer ses conclusions, l'électrocardiogramme serait d'un grand secours en clinique pour diagnostiquer les occlusions coronaires et suivre leur évolution.

L'année suivante poussant plus avant ses travaux, SMITH publie un complément à ses observations sur les modifications de l'onde T.

Il essaie de mettre en évidence la cause de la négativité de cette onde.

Dans une première série d'expériences il emploie exactement la même méthode de ligature que dans

ses recherches précédentes, cependant il y ajoute deux à trois jours après l'opération, un examen du cœur après réouverture du thorax afin de vérifier l'absence de contractions au niveau de la zone ischémisée.

Chez 20 chiens il ligature au moins 2 branches descendantes de la circonflexe gauche. 16 animaux survivent à l'intervention. Parmi eux 14 présentent les jours suivants une onde T fortement négative. Des deux exceptions :

- l'une est due à une ligature insuffisante.
- l'autre à une circulation collatérale excessivement développée.

Chez 8 chiens il pratique la ligature de la coronaire droite. Des 5 survivants aucun ne présente le lendemain une onde T modifiée d'une façon appréciable.

De ces faits il déduit que le degré de négativité de l'onde T est proportionnel à l'importance de la perturbation circulatoire au niveau de la pointe.

Dans sa seconde série d'expériences SMITH étudie l'action des modifications de la température locale des diverses zones ventriculaires sur l'onde T.

Il produit cette élévation de la température locale par l'application de coton imbibé d'eau à 120°,

Il provoque le refroidissement par le contact d'un crayon de glace ou par la projection d'un jet de chlorure d'éthyle.

Il constate que l'application de froid sur la région apexienne entraîne toujours la négativité de l'onde T. Cette négativité est beaucoup moins accentuée si l'on refroidit la face antérieure du ventricule gauche ;

enfin l'onde T est inchangée par le refroidissement basal. En ce qui concerne le ventricule droit le refroidissement de certaines zones ne modifie pas l'onde T ; dans la région basale on obtient une augmentation de voltage.

Par la chaleur SMITH obtient des effets exactement inverses.

De ce faisceau de constatations il conclut que la direction de l'onde T est déterminée par l'activité finale de la base.

SMITH, nous l'avons vu, n'avait fait lors de sa première publication que signaler la diminution d'amplitude du groupe QRS après ligature des branches de la coronaire gauche. Aussi en 1923, ayant de nouveau examiné les électrocardiogrammes obtenus au cours de ses travaux précédents il essaie de préciser les modifications de QRS.

Sur 29 animaux qui avaient survécu à la ligature :

- soit de la branche descendante,
- soit de la circonflexe,
- soit de une ou plusieurs branches de ces deux vaisseaux, 12 avaient présenté une diminution de l'amplitude du complexe ventriculaire initial. (Le pourcentage le plus grand s'observant après la ligature de la circonflexe).

Ces modifications avaient atteint leur degré maximum le 2^e jour et avaient disparu ensuite graduellement en 2 à 3 semaines. Exceptionnellement elles avaient persisté jusqu'à la mort.

L'intérêt de ce travail réside dans le fait que

SMITH rapporte un certain nombre d'observations cliniques où l'onde QRS a présenté des modifications en tous points semblables à celles observées chez le chien. De plus ces observations étayent encore les conclusions relatives aux modifications de l'onde T qu'il avait émises lors de son premier travail.

Il publie les électrocardiogrammes de 11 malades.

Chez l'un de ceux-ci on a pratiqué la ligature de la branche descendante de la coronaire gauche à la suite d'une tentative de suicide.

Chez deux autres on a vérifié à la nécropsie le diagnostic de thrombose coronaire porté cliniquement.

Chez les 8 derniers la vérification « post-mortem » ne peut être faite, cependant le syndrome clinique est si net et si semblable aux deux cas précédents que le diagnostic de thrombose coronarienne peut être considéré comme certain.

Les tracés sont pris à des dates très variables après le début des accidents.

Chez 8 de ces malades l'onde T est altérée :

Chez 2, T est fortement négative en DI.

Chez 4, en DII et en D III.

Chez 2, T est négative dans les 3 dérivations. (Un de ceux-ci est le blessé chez qui on a pratiqué la ligature thérapeutique).

Chez 6 de ces 11 malades l'onde QRS est diminuée d'amplitude. Dans deux cas l'amplitude est extrêmement faible vers le 13^e jour. Dans un de ces cas elle revient à la normale vers le 9^e mois.

Dans un autre cas l'altération de QRS est très transitoire.

Or ces modifications de QRS et de T rencontrées ici chez l'homme sont exactement comparables à celles obtenues expérimentalement chez le chien.

C'est sur les tracés pris tôt après les accidents cardiaques qu'on les retrouve avec le plus de netteté, ce qui est d'ailleurs normal étant donné que les modifications les plus importantes du cœur surviennent dans les premiers jours succédant à l'occlusion coronaire.

Ce fait explique que sur certains de ces tracés pris tardivement SMITH n'ait pas retrouvé les altérations typiques.

Quoi qu'il en soit il constate que les modifications de l'onde T sont les plus constantes et les plus typiques des modifications électrocardiographiques relevées dans ces observations cliniques. Il les attribue à une modification de la période réfractaire d'une zone circonscrite du ventricule gauche.

Le degré de négativité semble dépendre de la dimension de la zone d'infarctus qui, elle-même, dépend de l'importance de l'artère ligaturée et du degré de circulation collatérale établie.

Une autre explication peut être encore invoquée : le défaut de conduction interventriculaire, ce fait ayant été observé chez le chien et même chez l'homme.

En ce qui concerne les modifications de QRS, SMITH constate qu'elles semblent toujours corres-

pondre à des troubles étendus et importants du myocarde.

Aussi conclut-il de ses observations cliniques et de ses recherches expérimentales que l'électrocardiogramme peut rendre de grands services pour porter le diagnostic de thrombose coronarienne chez l'homme, pour en suivre l'évolution et en fixer le pronostic.

Il lui semble que ce sont les occlusions de la coronaire gauche qui causent les troubles électrocardiographiques les plus nets et ceci principalement dans les premiers jours consécutifs à l'accident. Dans certains cas ces troubles peuvent persister pendant plusieurs semaines.

*
* * *

En 1924 A. CLERC, P. N. DESCHAMPS procèdent à une mise au point de la question de l'oblitération coronarienne.

Ils montrent tout l'intérêt des recherches expérimentales et ils essaient de fixer les voies dans lesquelles, selon eux, de nouveaux travaux doivent être orientés.

D'ailleurs, en 1925-26 ils prennent avec leur collaborateur R. LÉVY une part active à ces travaux.

En 1927 ils publient les résultats de leur étude des modifications électrocardiographiques déterminées par la destruction des parois du myocarde par injection d'une solution de nitrate d'argent,

Nous ne ferons que signaler ces faits qui sortent du cadre que nous nous sommes fixé. Par contre nous décrirons avec quelque détail les ligatures coronaires qu'ils pratiquèrent à la même époque, mais dont ils ne publièrent les résultats qu'en 1930.

Ils opèrent sur 16 chiens chloralosés. Ils procèdent soit à des ligatures uniques, soit à des ligatures étagées. Ils n'utilisent pour leurs tracés électrocardiographiques que la 2^e dérivation.

Chez 9 chiens ils ligaturent la coronaire gauche ou ses branches.

Dans 4 cas la ligature porte sur le tronc ou sur les deux rameaux principaux. La fibrillation ventriculaire survient alors en moins d'une demi-heure, débutant soit brusquement, soit précédée de quelques extra-systoles gauches ou de tachycardie ventriculaire gauche.

Dans 5 cas la ligature porte sur la portion basse des branches principales. Quelques minutes après l'opération ils observent des extra-systoles ventriculaires gauches ; chez 3 chiens l'onde T prend l'aspect « en dôme », chez un chien elle devient négative.

Ils ligaturent la coronaire droite ou ses branches chez 7 chiens.

Dans 3 cas il s'agit de ligature du tronc.

Là encore survient, mais plus tardivement que pour la coronaire gauche, la fibrillation ventriculaire précédée le plus souvent d'extra-systoles ventriculaires droites. Sur un tracé l'onde T est déformée « en dôme » ; dans les 2 autres tracés T est inversée.

Les ligatures basses faites chez 4 chiens n'entraînent pas la mort ; ils n'observent guère que quelques extra-systoles et l'inversion de T. •

Dans tous ces cas le complexe QRS conserve son intégrité presque complète.

On voit donc que CLERC et ses collaborateurs ne font que confirmer les résultats de SMITH tout en insistant cependant sur le fait que les ligatures portant sur la coronaire droite entraînent des extra-systoles droites et que celles intéressant la coronaire gauche entraînent des extra-systoles gauches.

Ils attribuent les résultats un peu différents obtenus par la même ligature chez divers animaux à la variabilité anatomique des artères coronaires.

De ces 16 expériences ils concluent que si l'aspect d'un tracé « peut rendre vraisemblable la topographie du territoire myocardique en état de meiopraxie, la supposition serait moins précise en ce qui concerne la topographie vasculaire proprement dite. »

Dans un article paru presque à la même époque CLERC et ses collaborateurs essaient de donner une interprétation physiologique aux troubles consécutifs à la ligature coronarienne. Pour eux, s'il est incontestable que dans tous ces troubles l'ischémie joue le rôle principal, il est également très vraisemblable que d'autres facteurs jouent un rôle important entr'autres l'intoxication liée non seulement à l'anoxémie, mais encore aux déchets résultant de la désintégration même du tissu myocardique.

Ils expliquent les modifications électrocardiogra-

phiques de l'onde T par l'existence d'un courant nouveau créé par la lésion, ou « injury current » des auteurs anglais, allant de la zone saine vers la zone lésée laquelle est devenue exagérément négative.

* * *

A l'époque où CLERC et ses collaborateurs procèdent en France aux travaux que nous venons de relater, COELHO et ROCHETA entreprennent au Portugal l'étude de l'infarctus du myocarde tant au point de vue expérimental qu'électrocardiographique et clinique.

Une partie des résultats de leurs investigations est publiée en 1929 mais l'ensemble de cet important et remarquable travail ne paraît qu'en 1934.

Les auteurs utilisent le chien comme animal d'expérience, ils l'anesthésient par administration intraveineuse de chloralose et entretiennent la respiration artificielle à l'aide de l'appareil de Mayer.

Après ouverture du thorax ils protègent le cœur par des compresses imbibées de sérum physiologique à 37°.

Ils réalisent l'infarctus par deux procédés différents :

- la ligature artérielle,
- l'embolie.

Nous ne décrivons pas ici les expériences relevant de ce dernier procédé. Nous nous bornerons à signaler

que les résultats ainsi obtenus coïncident entièrement avec ceux recueillis après la ligature.

Poursuivant deux grandes idées directrices, à savoir :

— établir une relation entre d'une part les modifications électrocardiographiques et, d'autre part, l'importance de l'artère ligaturée et l'étendue de l'infarctus.

— vérifier si les modifications électrocardiographiques varient avec la région lésée, permettant ainsi de poser un diagnostic topographique de l'infarctus.

COELHO et ROCHETA, procèdent à 82 expériences.

Ils font 59 ligatures portant sur la coronaire gauche ou sur ses branches.

Chez 10 chiens ils ligaturent le tronc de la coronaire gauche, chez 20 l'artère interventriculaire antérieure, chez 10 la circonflexe et ses branches, chez 5 l'artère interventriculaire antérieure et la circonflexe, chez 8 les rameaux postérieurs descendants de la coronaire gauche, chez 6 les rameaux antérieurs de la branche descendante.

Dans une seconde série d'expériences ils font 16 ligatures de la coronaire droite ou de ses branches : chez 10 chiens ils ligaturent le tronc, chez 2 le rameau descendant au niveau de son tiers supérieur, chez 2 tous les rameaux descendants de la coronaire droite, chez 2 les rameaux collatéraux descendants.

Dans une troisième série ils associent la ligature des branches de la coronaire droite à celle des

branches de la coronaire gauche : chez trois chiens la ligature porte sur l'interventriculaire antérieure, puis sur l'interventriculaire postérieure ; chez 4 chiens elle porte sur toutes les artères se dirigeant vers la pointe.

Enfin, dans une série d'expériences ils pratiquent leurs ligatures soit avant, soit après la section des nerfs vago-sympathiques.

Ils classent leurs résultats en :

— résultats immédiats,

— résultats éloignés.

Les résultats immédiats :

— si tant est qu'on puisse les appeler ainsi étant donné la fréquente période de latence consécutive à la ligature — consistent en altérations morphologiques de l'électrocardiogramme et en troubles du rythme.

Parmi toutes les modifications de la forme des complexes électrocardiographiques, COELHO et ROCHETA constatent que les altérations du complexe auriculaire sont les moins importantes. L'inversion, le voltage plus ou moins élevé, le développement de l'onde P ne leur paraissent pas en rapport avec la ligature, mais avec les mouvements respiratoires et les modifications de la tonicité du système nerveux extra-cardiaque vago-sympathique comme le prouve une partie de leurs expériences.

Par contre le complexe ventriculaire présente des modifications d'un intérêt considérable.

Les changements morphologiques de l'onde T, de

la ligne iso-électrique ST ou de la ligne RT sont les plus typiques.

L'obstruction d'une branche importante de la coronaire gauche engendre des altérations de T semblables à celles observées par SMITH : d'abord l'augmentation du voltage de T et la fusion avec R ou S, donnant l'aspect de l'onde mono-phasique décrite par PARDEE puis, plus tard, la négativation. Ce n'est que très rarement que T est négative d'emblée.

La ligature de la coronaire droite entraîne des modifications plus tardives.

Presque toujours T est d'emblée négative, présentant un sommet aigu et se fusionnant avec R ou S.

COELHO et ROCHETA déduisent de ces faits qu'il existe deux formes typiques de l'onde T : l'une correspondant à la ligature d'une artère du territoire droit, l'autre à celle d'une artère du territoire gauche, et que, ainsi, si on ne peut préciser par le tracé la branche vasculaire occluse on peut, tout au moins dans une certaine mesure, avoir une idée précise de la topographie du territoire ischémié.

Ils constatent que ces altérations sont à leur maximum de netteté quand l'ischémie siège à la pointe.

Les modifications de T semblent donc, d'après eux, refléter les perturbations qui prennent naissance dans le déséquilibre de la pointe et de la base.

Les modifications de QRS, en dehors de la fusion de R et T, R présentant alors souvent une petite saillie sortant de T, modifications que nous venons de

décrire, se résument à un léger élargissement du complexe. Ce n'est qu'exceptionnellement que s'observe l'aspect typique du bloc de branches.

Les troubles du rythme sont extrêmement fréquents.

Parmi eux ce sont les extra-systoles que l'on observe le plus couramment et leur type, droit ou gauche, peut renseigner sur la topographie de l'infarctus.

Cependant COELHO et ROCHETA notent qu'en cas de ligature gauche on observe également des extra-systoles de type droit, mais que leur nombre est nettement inférieur à celui des extra-systoles gauches. Très souvent, si la zone lésée est de petite dimension, les troubles du rythme se bornent à ces extra-systoles. Par contre, si l'infarctus est important, la tachycardie ventriculaire succède aux extra-systoles, annonçant souvent la fibrillation ventriculaire, indice constant d'un arrêt cardiaque prochain.

Enfin la ligature simultanée des artères coronaires droite et gauche ne produit pas de fibrillation, le cœur s'arrêtant très vite après quelques contractions de plus en plus faibles.

Dans quelques expériences la section des nerfs vago-sympathiques retarde l'apparition de la fibrillation.

Les résultats éloignés de la ligature tant aux points de vue anatomo-pathologique qu'électrocardiographique ne diffèrent pas de ceux décrits antérieurement par SMITH.

Après cette étude soigneuse et méthodique des troubles électrocardiographiques, COELHO essaie d'interpréter physiologiquement les résultats ainsi obtenus.

D'après lui les modifications des tracés dépendent surtout de l'étendue de la zone ischémisée bien que la valeur physiologique du territoire joue un rôle important. Il croit que les « zones muettes » invoquées par CONDORELLI pour expliquer l'absence de troubles électriques après la ligature de certaines branches n'existent pas, et qu'il est probable que cette absence de troubles soit due à la faible superficie de la zone ainsi ischémisée.

Il attribue les troubles du rythme à la super-irritabilité des ventricules droit et gauche ou de la cloison. Les extra-systoles ventriculaires seraient, comme le pensent KAUFMANN et ROTHBERGER, l'expression d'une para-systolie ou d'un mouvement circulaire provoqué par l'intoxication due aux déchets du métabolisme cellulaire. Quant à la fibrillation ventriculaire, COELHO croit plausible l'explication qu'en a donné de BOER « le trouble du métabolisme, en modifiant profondément la physiologie de la fibre musculaire, constitue le facteur essentiel du déclenchement de la fibrillation ventriculaire parce qu'il réduit la durée de la période réfractaire et provoque la diminution de la conduction, c'est-à-dire le mouvement circulaire ». La fibrillation ventriculaire se produit lorsque l'excitation arrive au ventricule au moment où le métabolisme est le plus

troublé, et elle est due à une onde circulaire qui progresse par étape.

COELHO interprète ensuite les modifications de RST, R ou S se combinant avec T.

Comme DRURY et LEWIS, et CLERC il explique ces faits par l'existence d'un courant « de lésion » ou « injury current » allant de la région saine électro-positive à la région ischémisée électro-négative. La compensation normale entre les courants de contraction de la base et ceux de la pointe n'existent plus et la région saine prédomine. C'est pourquoi si la base est lésée on obtient un tracé de la pointe et inversement.

Bien que l'anatomie et certains détails physiologiques ne soient pas identiques chez l'homme et chez le chien, bien que les conditions d'occlusion expérimentale par ligature soient assez éloignées de celles de l'occlusion pathologique, COELHO, sans transposer intégralement chez l'homme les résultats acquis chez le chien, tire de ses expériences un certain nombre d'hypothèses qu'il s'efforce de vérifier dans une étude clinique très complète.

On peut prévoir, en effet, que : l'oblitération brusque du tronc de la coronaire gauche ou d'une de ses deux branches principales doit être suivie rapidement de fibrillation ventriculaire et de mort. Si l'oblitération se constitue plus lentement il peut ne se produire qu'un infarctus de petite dimension.

Les modifications morphologiques des complexes électrocardiographiques seront caractéristiques : al-

tération de l'onde T dont le voltage peut augmenter, fusion de ST ou de RT ou encore inversion de T qui accompagnée d'une convexité de ST ou de RT peut s'observer une demi-heure après l'accident. Altération du groupe QRS qui peut présenter l'aspect typique du bloc des branches.

Les troubles du rythme seront fréquents, allant de l'extra-systole à la fibrillation ventriculaire et même plus rarement à la dissociation auriculo-ventriculaire.

De l'aspect de l'onde T on pourra dans certains cas déduire la localisation de l'infarctus à la pointe ou à la base.

Le blocage des branches, la dissociation auriculo-ventriculaire permettra de situer l'infarctus dans la région septale.

Les signes électrocardiographiques les plus nets et les plus précoces seront imputables à l'occlusion de la coronaire gauche ; malgré l'absence de troubles électriques on devra penser à la possibilité d'occlusion de rameaux de moindre importance.

Enfin, dans l'infarctus chronique on ne sera pas étonné de rencontrer une onde T inversée dans une ou plusieurs dérivations.

Deux cas de ligatures thérapeutiques, l'un publié en 1929, par BATÈS et TALLEY, l'autre en 1932, par PORTER et BIGGER sont cités par COELHO, à l'appui de sa thèse.

Ces deux cas, qui furent suivis par des tracés fréquents, vérifient d'une façon remarquable les hypo-

thèses de COELHO tant au point de vue des conséquences immédiates que des conséquences éloignées de la ligature.

COELHO publie ensuite 28 observations cliniques qu'il a recueillies lui-même ou le diagnostic d'infarctus du myocarde s'imposait. L'étude électrocardiographique y est très poussée.

Nous ne pouvons entrer ici dans le détail de chacun de ces cas. Nous résumerons seulement les conclusions de l'auteur qui sont, nous allons le voir, du plus haut intérêt. COELHO constate, en effet, la ressemblance frappante des tracés recueillis au cours de ses observations cliniques avec ceux obtenus expérimentalement. Aussi peut-on se baser sur l'électrocardiogramme expérimental pour interpréter les tracés de l'infarctus myocardique spontané chez l'homme, tout en faisant remarquer que, en ce qui concerne la localisation de l'infarctus « il n'est pas possible de superposer d'une façon exacte les données expérimentales chez le chien aux processus pathologiques naturels de l'homme ».

Les infarctus du ventricule gauche chez le chien et ceux de la face antérieure et de la pointe du ventricule gauche chez l'homme donnent des tracés semblables. Il en est de même pour les infarctus du ventricule droit chez le chien et ceux de la base et de la face postérieure du ventricule gauche chez l'homme

*
* * *

En 1936, De WAART, STORM et KOUMANS de Batavia (Java) publient les résultats des ligatures d'artères coronaires chez le singe javanais auxquelles ils procédèrent depuis 1933.

Dans la première partie de leur travail ils étudient les modifications électrocardiographiques du complexe ventriculaire.

Le singe est, d'après eux, l'animal dont le cœur présente les plus grandes ressemblances anatomiques et physiologiques avec le cœur humain. Cet animal présente également l'avantage d'avoir des tracés électrocardiographiques très constants dans leur morphologie. De tous les singes, le « macaca irus » est celui qui paraît le mieux convenir à ce genre d'expérience bien que la disposition des artères coronaires soit légèrement différente de celle de l'homme.

Avant ces auteurs le singe a été peu employé comme animal d'expérience. HIRSCH pratique chez cet animal des ligatures dans le but de rechercher si les artères coronaires peuvent être considérées comme anatomiquement et physiologiquement terminales. SUTTON et LUETH se servent du singe pour approfondir la pathogénie de la douleur et BARBON et PRINC pour procéder à des recherches pharmacodynamiques. Aucun de ces expérimentateurs n'a fait d'électrocardiogramme.

Au cours de leurs travaux de WAART, STORM et

KOUMANS se sont contentés de lier le rameau antérieur descendant de la coronaire gauche à deux ou trois centimètres de l'origine de la circonflexe, et le tronc principal de la coronaire droite à 5 millimètres de son origine.

Leur technique est la suivante :

Ils prennent des tracés simultanément ou successivement dans les trois dérivations, le cœur très rapide nécessite un enregistreur d'un modèle un peu spécial.

Par de nombreuses expériences préalables ils ont prouvé que par leur technique tout facteur accessoire était éliminé. L'anesthésie est faite à l'aide de l'évipan sodique ou du pernocton. Ils ouvrent le thorax près du sternum, à droite ou à gauche selon l'artère qu'ils veulent atteindre. Ils sectionnent les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e côtes et font bailler le thorax sans pratiquer de volet costal. Ils appliquent des compresses de sérum sur le poumon. Ils font leurs ligatures au fil de soie ou au catgut ; quelquefois l'artère et la veine sont pincées ensemble, mais cela est sans importance.

Ils opèrent sur 31 singes et font 17 ligatures gauches et 14 ligatures droites.

Chez un singe la ligature gauche est suivie sept semaines plus tard de ligature droite.

Ces ligatures entraînent différentes modifications électrocardiographiques, principalement au niveau du complexe ventriculaire : arythmie, tachycardie paroxystique, fibrillation ventriculaire, blocage auriculo-ventriculaire, conduction intraventriculaire retardée, blocage des branches et rythme nodal.

Ces modifications du complexe ventriculaire sont de deux sortes :

- primaires,
- secondaires.

La modification primaire la plus fréquente est celle du segment ST normalement iso-électrique. Cette altération apparaît en moyenne dix minutes après la ligature (rarement une à deux minutes après), elle atteint son maximum en moyenne au bout de 63 minutes (jamais moins de 28 minutes) ; elle disparaît en général au bout d'un mois. Dans certains cas elle disparaît au bout de 6 heures ; dans d'autres au bout de 5 mois.

Le sens de la déviation est assez régulier chez le singe à la ligature droite. Jamais ST n'est déviée vers le haut en D I, par contre elle y est presque toujours en D III. En D II les résultats sont des plus variables aussi cette dérivation est-elle sans grand intérêt.

Chez les singes à ligature gauche le sens de la déviation est moins régulier, cependant on peut dire qu'elle se fait le plus souvent vers le haut en D I, et vers le bas en D III.

De ces faits les auteurs déduisent que les altérations de ST doivent être étudiées au moins dans deux dérivations. Il leur semble que l'amplitude de la déviation est en relation avec les dimensions et la situation des lésions. L'axe électrique de la déviation ST tend en général à se diriger vers le territoire de l'artère ligaturée, c'est-à-dire dans la direction du développement de la lésion cardiaque. Si l'on suit l'é-

volution de la lésion on voit que l'amplitude peut être différente mais que la direction de l'axe électrique varie peu.

Chez tous leurs singes, de WAART et ses collaborateurs observent les phénomènes tardifs qu'avaient déjà signalés PARKINSON et BEDFORD. C'est une onde « secondaire » se développant pendant la réduction de la déviation ST dans une direction opposée accompagnée d'une prolongation de la systole.

Dans les tracés pris tôt après l'occlusion ST existe déjà, mais l'onde secondaire manque et il n'existe que très rarement une prolongation ou un raccourcissement de la systole ventriculaire.

Dans les tracés pris plus tardivement l'onde secondaire existe accompagnée presque toujours d'une prolongation de la systole.

Ces déformations du complexe peuvent d'ailleurs ne s'observer que dans une seule dérivation.

Des modifications du complexe QRS autres que celles mentionnées plus haut ont été observées dans quelques cas. Pour les auteurs ces troubles ne seraient dûs ni aux modifications respiratoires, ni aux déplacements du cœur, ils seraient véritablement les conséquences de l'interruption de la circulation.

Ils croient qu'il existe des relations entre les altérations de QRS et celles de ST. Ils constatent que, quand dans un tracé l'onde Q est diminuée, ST est au-dessus de la ligne iso-électrique ; que quand l'onde Q est augmentée, ST est au-dessous de cette ligne. Cependant il n'y a pas parallélisme complet car les

modifications de QRS ne sont pas toujours maxima lorsque celles de ST le sont. Bien souvent les premières sont plus tardives et n'apparaissent qu'au cours du développement de l'onde secondaire. Toutefois ST et l'onde secondaire peuvent exister sans modification de QRS alors qu'il n'existe pas de modification de QRS sans modification de ST.

On peut donc dire que les prolongations les plus importantes paraissent être en relation avec la présence de l'onde secondaire et non avec les modifications de QRS.

De leurs expériences et de leur vérification anatomique les auteurs concluent que les altérations de QRS doivent relever des lésions septales, tout au moins chez les singes.

Quoi qu'il en soit un électrocardiogramme qui, après ligature, a montré ces altérations, ne revient jamais à la normale, tout au moins jusqu'au 6^e mois puisqu'aucun des animaux n'a survécu plus longtemps.

Pour terminer les auteurs rapportent deux observations intéressantes : l'une d'embolie gazeuse, l'autre d'affection cardiaque spontanée, dans lesquelles l'électrocardiogramme présente des déformations semblables à celles qui succèdent à la ligature.

Ces observations confirment leur opinion que les troubles électriques causés par la ligature ne dépendent pas des lésions des nerfs qui accompagnent les artères.

Dans la seconde partie de leurs travaux de WAART, STORM et KOUMANS étudient les arythmies observées chez leurs singes, souvent accompagnées de troubles de la conduction : extra-systoles, tachycardie paroxystique, fibrillation ventriculaire, blocage auriculo-ventriculaire, bloc des branches et rythme nodal.

Ils signalent tout de suite l'absence de flutter auriculaire et ils attribuent ce fait à ce que les artères sont liées trop loin de l'aorte.

Ils étudient les extra-systoles sur des tracés pris simultanément dans les trois dérivations et peuvent ainsi déterminer leur point d'origine. Ils notent que ni spontanément, ni sous l'influence de l'émotion ou de la narcose il n'existe chez le singe d'extra-systole avant l'expérience. Le traumatisme opératoire ne déclenche pas non plus d'extra-systole aussi peuvent-ils être certains que celles-ci sont essentiellement dues à la ligature.

Chez 60 % de leurs animaux ils n'observent pas d'extra-systole.

Chez 3 singes les extra-systoles nodales et basales peuvent être attribuées à l'excitation locale due à la ligature.

Chez 1 singe les extra-systoles auriculaires relèvent d'un léger pincement de l'auricule dans la ligature.

A part ces quelques cas les auteurs estiment que les extra-systoles prenant naissance à la pointe du ventricule ne peuvent être dues à l'irritation locale de la ligature et qu'elles doivent être considérées comme les résultats spécifiques des modifications in-

ternes développées dans, ou à côté de la zone musculaire primitivement irriguée par le vaisseau ligaturé.

Les crises de tachycardie paroxystique sont, chez le singe, marquées par une moins forte augmentation que chez l'homme du nombre des battements.

Après avoir pratiqué chez deux singes une ligature droite, de WAART et ses collaborateurs observent des extra-systoles de type apexien droit et, à de rares intervalles, quelques extra-systoles de type apexien gauche. Quelques jours plus tard, un paroxysme de tachycardie ventriculaire gauche survient, prenant naissance il semble dans l'apex droit. L'électrocardiogramme montre en outre de la tachycardie un intervalle PR. allongé et des périodes de Wenkebach.

On a pu éviter la crise par la pression bi-latérale sur la région du sinus carotidien, épreuve comparable à la pression vagale clinique. Le cœur s'est alors ralenti de 180 à 96 battements par minute ; l'espace PR s'est raccourci.

Cette observation est comparable à celle de LEWIS chez le chien, où par stimulation électrique du vague les paroxysmes sont évités dans 30 % des cas.

On serait tenté de relier l'apparition d'une extra-systole d'un autre type à la fin du paroxysme avec la fin de l'accès, comme relation de cause à effet, étant donné qu'il paraît possible expérimentalement d'arrêter un paroxysme par introduction d'une onde différente dans un train d'ondes existantes.

Il faut noter que les auteurs n'observent de crises

de tachycardie paroxystique que chez deux seulement de leurs animaux, chez lesquels ils avaient ligaturé la coronaire droite. Il semble donc que le cœur de singe, en raison de la faible durée de sa diastole soit plus rarement que celui de l'homme, sujet à la tachycardie paroxystique.

STORM a remarqué que la fibrillation ventriculaire peut être déclanchée par une extra-systole provoquée artificiellement à la fin d'une systole normale. Cependant, dans ses expériences, il n'a pas pu saisir, sur un tracé, le début de la fibrillation, et par conséquent, l'extra-systole « fatale ».

Les singes qui ont le plus d'extra-systoles ne fibrillent pas. Aussi se demande-t-il, jusqu'à quel point la fibrillation est le résultat de l'occlusion coronaire.

Il prouve que, mise à part la fibrillation mécanique débutant immédiatement après avoir touché le ventricule par exemple, qui n'a certainement, dans ce cas présent, joué aucun rôle, ni le traumatisme opératoire, ni la narcose, ne peuvent être invoqués. C'est pourquoi il considère les cas de fibrillation qu'il a observés comme la conséquence des modifications biologiques locales provoquées par les troubles de la circulation coronaire.

De leurs observations personnelles, de WAART, STORM et KOUMANS concluent que les chances de fibrillation après ligature des coronaires, sont relativement maxima pendant les quarante premières minutes. Si la fibrillation ne s'est pas produite au

bout de cinq jours environ, il est très probable qu'elle ne se produira jamais. Aussi, ne doit-on pas imputer toutes les morts consécutives à la ligature, à la fibrillation ventriculaire.

Dans leurs expériences, ils ne considèrent comme certainement due à la fibrillation ventriculaire que la mort de 8 singes sur 17, après ligature gauche, et de 2 singes sur 25, après ligature droite.

Dans tous les cas, une fois développée, la fibrillation n'a pu être arrêtée par aucun procédé physique ou chimique connu.

Les troubles de la conduction ne peuvent, d'après les auteurs être imputables à aucun facteur qu'à la ligature elle-même.

De leurs expériences, ils concluent, qu'à la ligature gauche succède un bloc des branches, à la ligature de droite, un blocage sino-auriculaire, sino-ventriculaire.

Chez le macaque, on peut admettre que l'artère coronaire droite joue un rôle primordial pour les centres élevés et le nœud auriculo-ventriculaire, qui chez l'homme également est irrigué par l'artère coronaire droite. L'artère coronaire gauche n'intéresse que les régions basses, c'est-à-dire les branches.

Après avoir, comme nous l'avons vu, décrit, dans la première partie de leurs travaux, les modifications du complexe ventriculaire, de WAART, STORM, et KOUMANS, essayent, dans la dernière partie, de trouver les causes profondes de la déviation ST. Pour

cela, ils tentent d'élucider un certain nombre de questions.

Ils recherchent d'abord si la ligature entraîne des changements dynamiques aigus dans l'action du cœur considérée comme « un tout ».

En général, ils n'observent pas de modifications, ou quelquefois, de très légers troubles de la respiration, de la pression artérielle ou du pouls pendant, ou juste après la ligature. Or, à ce moment l'onde ST est modifiée. Ils en déduisent donc que la déviation ST est indépendante d'un hypo ou d'un hyperfonctionnement du cœur, considéré comme « un tout ». Sur ce point, les auteurs sont d'accord avec ORIAS, WOOD, WOLFERTH, et FEIL.

Pour étudier les modifications de la fonction du muscle cardiaque sous l'action de l'anoxémie, ils préfèrent employer le cœur isolé, trop de causes d'erreur entrant en jeu dans le cas de l'animal entier.

Ils procèdent à deux expériences.

Dans la première, ils perfusent le cœur avec une solution de Ringer-Locke oxygénée. Pendant trois minutes ils emploient la même solution, mais non oxygénée. Ils ne constatent alors que de minimes troubles cardiaques. Cette expérience il est vrai ne réalise pas des circonstances exactement semblables à celles de la ligature, car l'accumulation des produits métaboliques, ne se produit pas en raison de l'irrigation constante.

Aussi, dans une deuxième expérience, ils arrêtent-complètement la perfusion. Ils observent alors immé-

diatement, une phase d'hyper-activité qui dure quelques secondes, puis la valeur des contractions diminue graduellement.

Ces expériences prouvent, par l'alternance de ces deux phases d'hyper et d'hypo-fonctionnement, que ni l'un ni l'autre de ces phénomènes ne peut jouer un rôle dans la déviation de ST qui, elle, ne varie pas aux mêmes moments.

Le fait également que le développement de la déviation ST n'est pas accompagnée de modifications du groupe QRS rend peu probable qu'une diminution de la conduction soit à la base de ce phénomène. Les auteurs ne croient pas non plus qu'on puisse l'attribuer à une interférence de l'électrocardiogramme ventriculaire avec un courant systolique déformé. Considérant leurs observations, ils préfèrent l'explication suivante dans laquelle la décroissance de la déviation ST n'exige pas une restauration parallèle du trouble de la fonction. D'après eux, la modification de ST est due au développement local d'une électro-négativité relative, produisant un courant de « lésion » n'existant que d'une manière temporaire.

Récemment, JHONSTON, HILL et WILSON ont montré l'existence de ce courant de « lésion » sur le cœur du chien à l'aide d'électrocardiogrammes pris directement sur le muscle cardiaque.

SAMOJLOFF vérifie également ces faits sur le cœur de grenouille.

Les auteurs eux-mêmes, prenant leurs tracés de la même manière, et créant la lésion par cautérisation

locale, ont pratiqué quelques expériences sur le cœur isolé. Ils constatent un déplacement diastolique de la corde. Sur le cœur « *in situ* », ils observent après la ligature le même déplacement diastolique de la corde se développant progressivement dans les quelques minutes consécutives à l'oblitération et tendant à disparaître quelques minutes après la restauration de la circulation. Or, ceci concorde avec la vitesse à laquelle la déviation de ST se développe après la ligature et disparaît après cessation de l'obstruction.

Ces observations donnent donc une base expérimentale à l'hypothèse qu'ils avaient formulée : que la déviation ST après ligature coronarienne est le signe du développement d'un potentiel de blessure locale, se manifestant au maximum pendant la diastole. Le cœur se comporte donc comme un muscle squelettique.

Cette notion de courant de « lésion » avait été émise avant eux, par plusieurs expérimentateurs, mais aucun n'avait essayé de procéder à des mesures de ce courant. Les auteurs essaient, par un procédé complexe dans les détails duquel il serait trop long d'entrer ici, d'établir une relation entre la situation de la lésion et la direction de l'onde ST.

Différents facteurs peuvent entrer en jeu pour, dans certains cas, modifier la rigueur de cette localisation :

— L'imperfection des mesures.

— Les variations anatomiques individuelles des artères coronaires.

— Les différences, individuelles également, de la rapidité de constitution de la lésion et d'établissement de la circulation collatérale.

— Les diverses positions du cœur dans le thorax suivant les animaux et suivant la période respiratoire.

— Et enfin les différences individuelles possibles de la vitesse de conduction dans les diverses parties du cœur.

Malgré cela, de WAART et ses collaborateurs édictent un certain nombre de règles résultant de leurs observations, permettant de situer la lésion.

Ils tentent ensuite d'expliquer les « ondes secondaires » qui surviennent si souvent pendant la régression de la déviation ST. Ces ondes se dirigent, nous l'avons vu, dans le sens opposé à la déviation ST et s'accompagnent d'un allongement de la systole ventriculaire ; elles sont donc en relation évidente, avec une activité prolongée, d'une certaine partie du muscle cardiaque.

Il est possible d'attribuer « l'onde secondaire » à une négativité prolongée des éléments musculaires voisins de la lésion. Mais seules des recherches complètes sur les modifications fonctionnelles des différentes parties du cœur faites à l'aide d'une méthode physiologique adéquate, tant dans la phase aiguë que dans la phase de cicatrisation, pourront fournir la solution du problème.

De WAART, STORM et KOUMANS concluent de leurs travaux que, bien qu'il semble que leurs résultats

soient applicables à la pathologie humaine, il ne faut pas croire que toute modification de ST est due à un trouble du flux coronarien, ou au développement local d'un potentiel de lésion.

Il est d'ailleurs de notion établie, que parfois chez l'homme, de petites déviations de ST peuvent être observées, sans qu'il y ait raison de suspecter un cœur pathologique.

* * *

Tout récemment J. LAMBERT « de Spa » a publié son étude expérimentale et clinique relative aux altérations d'origine coronarienne du complexe électrocardiographique auriculaire.

Nous rencontrons, là, la première étude systématique de la question. Il est à noter que si les modifications du complexe ventriculaire furent l'objet de multiples travaux, celles du complexe auriculaire, plus rares il est vrai, furent à peu près totalement délaissées.

COELHO, nous l'avons vu précédemment, n'avait pas fait spécialement porter ses ligatures sur les artères auriculaires, cependant il avait noté dans ses tracés quelques altérations de l'onde P ; toutefois, il avait conclu à l'absence de corrélation entre ces troubles et la ligature et nous nous rappelons l'interprétation qu'il en avait donné.

CONDORELLI, en 1929, avait procédé, au cours de

ses travaux, à la ligature chez le chien, des branches auriculaires ascendantes de la coronaire gauche et de la coronaire droite. Il avait constaté, dans certains cas, après ligature gauche :

— Soit un dédoublement de P.

— Soit un bloc inter-auriculaire.

— Soit enfin, mais plus rarement et seulement sur les cœurs fatigués, une fibrillation isolée de l'oreillette gauche coexistant avec le rythme sinusal de l'oreillette droite.

La ligature droite, par contre, n'entraînait aucun trouble du complexe auriculaire.

LAMBERT, dans son travail essaye de rechercher si l'étude des modifications du tracé auriculaire peut aider au diagnostic pathogénique de l'angine de poitrine, ou au diagnostic des affections coronariennes en général.

Dans ce but, d'une part il recherche expérimentalement chez l'animal, quelles sont les conséquences électrocardiographiques de l'interruption partielle ou totale de la circulation coronaire des oreillettes, d'autre part, il recherche, dans la littérature clinique et dans ses tracés personnels, s'il existe chez l'homme des modifications du complexe auriculaire dues à des troubles coronariens.

Il emploie comme animal d'expérience le lapin. Chez 16 de ces animaux, il procède à l'occlusion de une ou plusieurs branches principales auriculaires des artères coronaires.

Il anesthésie ses lapins à l'aide d'une injection

intra-veineuse d'uréthane. Il enregistre l'électrocardiogramme dans les trois dérivations ainsi que le mécanogramme de l'oreillette droite. Il réalise l'occlusion artérielle à l'aide de pinces très fines et très puissantes, plus pratiques, à son avis, que les ligatures.

Nous n'entrerons pas dans le détail de ces expériences. Nous nous contenterons d'en rapporter les résultats.

Notons tout de suite que, pour LAMBERT, le complexe auriculaire est composé de l'onde P et du segment PR ; ce dernier correspondant à la partie du tracé comprise entre la fin de P et le début de R.

Le pincement de l'artère auriculaire droite entraîne des conséquences variables suivant les animaux en raison de la variabilité du territoire de cette artère. Dans certains cas où ce territoire est de peu d'importance, il n'existe pas de modification. Dans les cas où le territoire est plus étendu, on peut observer une dépression en cupule du segment PR. Enfin, lorsque le territoire est très important, l'occlusion de l'artère peut entraîner, soit des altérations importantes de l'onde P : dédoublement, négativité, dépression englobant P et le segment PR ; soit des troubles du rythme auriculaire.

Ces phénomènes ont leur maximum de netteté dans les deuxième et troisième dérivations. En première dérivation, le complexe n'est que rarement modifié.

Le pincement de l'artère auriculaire gauche pro-

voque, de même que celui de l'artère droite, des manifestations proportionnelles au territoire ainsi ischémié. Si les territoires auriculaires sont sensiblement les mêmes à droite et à gauche, les modifications de l'onde P sont minimales. Dans les cas où l'auriculaire gauche prédomine nettement, on constate fréquemment la dépression de PR, l'inversion de P en rythme sinusal ou la diphasie de P, ainsi que des arythmies les plus polymorphes.

Le pincement simultané des deux artères auriculaires réalisant une ischémie extrêmement marquée des oreillettes, est suivi d'abord d'une dépression du segment PR qui bientôt se déforme, puis P devient négative et peut, se fusionnant avec le segment PR, ne former qu'une seule onde.

On voit donc qu'aucun de ces troubles qui viennent d'être décrits ne semble spécifique de l'occlusion d'une artère ou de l'autre. Ces troubles dépendent surtout du degré de l'ischémie réalisée laquelle est conditionnée par deux facteurs : d'une part l'importance de l'artère pincée, d'autre part l'importance comparative de chacune des deux artères auriculaires.

Ainsi, les altérations les plus fréquemment enregistrées sont :

- la dépression du segment PR.
- Le dédoublement et l'inversion de l'onde P.
- Des ondes P, variables au milieu de tracés auriculaires anarchiques.

LAMBERT rapproche, quant à sa signification,

l'altération du segment PR, de celle du segment RT du complexe ventriculaire. Les deux présentent des modifications à peu près semblables par trouble de la circulation coronarienne.

Les altérations de l'onde P, non accompagnées d'une modification de PR, sont, d'après LAMBERT, significatives d'une ischémie limitée au myocarde auriculaire indifférencié.

Les ondes P anarchiques, diphasiques, inversées ou positives, accompagnées d'un raccourcissement de PR, la tachy-systolie auriculaire indiquent une ischémie ayant touché le myocarde différencié.

Cependant, n'existe-t-il pas une cause nerveuse à cette anarchie auriculaire ?

Pour répondre à cette question, LAMBERT provoque, au cours de ses expériences, la paralysie du vague par l'atropine et son excitation, par l'ésérine. Il conclut à l'absence d'action de ce nerf.

LAMBERT rapporte ensuite quelques observations relevées dans la littérature clinique où il existe une altération coronarienne définie correspondant à des troubles électrocardiographiques du complexe auriculaire.

De plus, examinant systématiquement tous les tracés de ses malades, il en a trouvé un certain nombre qui présentaient des altérations du complexe auriculaire associées à des affections coronariennes certaines ou tout au moins très probables, telles que infarctus, angine de poitrine, myocardite.

Dans un cas d'infarctus vieux de cinq semaines,

il note une dépression du segment PR surtout en D. II.

Il observe cinq cas d'angine de poitrine :

— dans trois de ceux-ci, il existe une dépression de PR et P est diphasique ou bifide.

— dans un cas, la dépression PR existe également associée à des variations considérables du voltage de P.

— dans le dernier cas, le tracé pris loin des crises ne montre qu'un dédoublement de P en D. I et D. II. Par contre, sur le tracé pris après une crise P est bifide en D. I, diphasique en D. II, négative en D. III.

Il rapporte également un cas de myocardose où P est dédoublée en D. II, avec dépression en cupule de PR en D. III.

LAMBERT affirme que les modifications du complexe auriculaire qu'il a relevées dépendent bien du trouble de la circulation coronaire puisque, d'une part, ces images concordent pleinement avec les altérations consécutives à l'occlusion expérimentale, d'autre part, certaines des observations qu'il relate ont montré à la vérification « post- mortem » une altération certaine des branches auriculaires des coronaires.

Dans les cas d'angine de poitrine où le diagnostic n'est somme toute que probable, la coïncidence de l'apparition des modifications électrocardiographiques auriculaires avec la crise semble bien être en faveur d'une relation certaine.

Quoi qu'il en soit, il ne peut affirmer la spécificité absolue des altérations auriculaires.

LAMBERT termine en concluant que le nombre de ces observations est trop restreint pour permettre une généralisation.

Il pense, par ses travaux, avoir attiré l'attention sur les modifications électrocardiographiques du complexe auriculaire et avoir ainsi contribué à ouvrir le champ à de nouvelles recherches.

*
* * *

Nous venons, dans cet historique, d'exposer chaque fait nouveau à sa place chronologique. Nous croyons qu'il est indispensable de reprendre rapidement ce sujet selon un plan différent.

Nous allons donc, dans ce but, procéder à un résumé, à une mise au point de la question de la ligature coronarienne, telle que tous les travaux que nous avons relatés nous permettent de la concevoir actuellement.

Nous envisagerons successivement :

— les conséquences immédiates de la ligature, tant au point de vue anatomique qu'électrocardiographique.

— ses conséquences éloignées.

— l'interprétation physiologique des troubles qu'elle engendre.

— et enfin, nous verrons la mesure dans laquelle

ces recherches trouvent leur application en pathologie humaine.

Conséquences immédiates

Au point de vue anatomique, la ligature d'une branche coronaire importante entraîne des troubles presque immédiats. En quelques secondes, et nous avons eu souvent l'occasion de le vérifier dans nos expériences personnelles, le territoire ischémié apparaît nettement, d'abord légèrement violacé, tranchant sur le fond rougeâtre du muscle sain, puis rapidement blanchâtre et livide. Ce territoire, dont la superficie varie avec l'importance de l'artère occluse, est toujours moins étendu que ne le ferait prévoir la distribution vasculaire.

Au bout de quelques instants, cette zone ischémiée cesse de se contracter. Ce phénomène est particulièrement net après les ligatures simultanées des deux troncs coronaires principaux droit et gauche, l'ischémie étant totale, le cœur s'arrête alors de battre, sans fibriller.

En ce qui concerne la contraction myocardique on peut observer au bout d'un temps variant entre quelques minutes et une demi heure environ après la ligature d'une des deux artères coronaires près de son origine, l'apparition d'extra-systoles, dont le nombre va en augmentant, qui bientôt se soudent et aboutissent à une tachycardie ou à une tachy-arythmie qui, à son tour, va plus ou moins rapidement, plus ou moins brusquement, aboutir à la fibrillation

définitive avec grosse dilatation ventriculaire. Cette fibrillation peut d'ailleurs apparaître brusquement après quelques rares extra-systoles. Notons que, presque toujours, c'est la fibrillation ventriculaire que l'on observe les oreillettes ayant conservé un rythme régulier et que la zone ischémisée, comme d'emblée frappée de mort, ne participe pas à cette fibrillation.

Dans quelques cas, la ligature d'une branche importante n'entraîne aucune conséquence anatomique immédiate. On a invoqué (CONDORELLI) pour expliquer ce phénomène, l'existence de « zones myocardiques muettes ». Il ne semble pas, comme l'a fait très justement remarquer COELHO, qu'il existe de telles zones. Toutes les régions de la paroi ventriculaire, si elles sont réduites, cessent de réagir à l'ischémie et à la nécrose provoquée. Or, des anastomoses particulièrement développées sont susceptibles d'assurer d'une façon plus ou moins importante une compensation au rameau lésé, en limitant l'étendue de l'infarctus dès son début. De plus, il est évident que la valeur physiologique de la région ischémisée a une importance considérable dans le déclenchement de tous ces troubles. La ligature de rameaux volumineux de la coronaire droite postérieure entraîne des accidents bien plus tardifs et moins graves que la ligature de la coronaire gauche ou de l'une de ses branches principales. Cependant, même dans ce cas, on peut voir les troubles dis-

paraître et l'infarctus se cicatriser, comme nous le verrons ultérieurement.

Les modifications électrocardiographiques consécutives à la ligature sont constantes, importantes et variées.

Le complexe auriculaire est très souvent modifié, soit dans sa morphologie propre : onde P diphasique, inversée, augmentée d'amplitude, soit dans la place qu'elle occupe dans le tracé de la révolution cardiaque : ondes P variables au milieu de tracés auriculaires anarchiques, tachy-systolie auriculaire, fibrillation auriculaire. Ces modifications semblent bien en rapport avec l'occlusion artérielle. On a même tenté d'attribuer les modifications de P, non accompagnées de modifications de l'espace PR à une ischémie limitée au myocarde auriculaire indifférencié et les modifications de P accompagnée de modifications de PR à une ischémie ayant touché le myocarde différencié. (LAMBERT). Bien que un certain nombre d'exemples viennent illustrer ces faits, il ne semble pas encore possible d'affirmer la spécificité absolue des altérations auriculaires. C'est là une question qui a été trop peu étudiée et qui mérite certainement des recherches plus approfondies.

Il en est tout autrement des altérations du complexe ventriculaire qui, très importantes, ont donné lieu, nous l'avons vu, à un nombre considérable de travaux.

La ligature d'une branche importante de la coronaire gauche est suivie presque immédiatement

d'une modification de l'onde T. Celle-ci prend l'aspect « en dôme » englobant souvent une partie de la branche descendante de R, donnant l'onde dite « coronarienne ». Plus ou moins rapidement surviennent des extra-systoles de type gauche, puis de la tachycardie qui, le plus souvent, aboutit subitement, ou après une courte phase de tachy-arythmie, à la fibrillation ventriculaire.

Une ligature portant sur la coronaire droite entraîne des troubles plus tardifs moins importants. Il semble que le premier trouble soit l'apparition d'une onde T profondément négative. Puis, comme pour les ligatures gauches, surviennent des extra-systoles ventriculaires, mais de type droit, puis la tachycardie ou la tachy-arythmie apparaissent, suivies très inconstamment de fibrillation ventriculaire.

L'évolution des troubles que nous venons de décrire n'est, bien entendu, qu'un schéma s'appliquant à la majorité des cas.

Le complexe QRS n'est presque jamais modifié. On peut cependant observer quelquefois une diminution de l'amplitude ou un crochetage de R. Ces modifications semblent correspondre à des troubles étendus et importants du myocarde. D'après les travaux récents, ils relèveraient de lésions septales.

Notons, comme le dit CLERC, que ce qu'il faut envisager, c'est le sens général de la courbe, et non tel ou tel de ses détails ; en effet, des ligatures à peu près identiques, faites sur des animaux de la même

espèce, ne donnent pas de tracés exactement semblables.

Certaines particularités semblent cependant être spécifiques de la ligature de telle ou telle branche. Nous ne reprendrons pas cette question en détail. Il nous suffit de savoir que, s'il est indiscutable que la ligature d'une branche importante, déterminée, fournit le plus souvent un tracé particulier, il est abusif de vouloir, d'après l'aspect du tracé, localiser exactement la zone ischémisée ou l'artère occluse, comme semblent l'affirmer certains travaux américains récents.

Les conséquences anatomiques éloignées de la ligature ont été très bien étudiées par MILLER et MATHEWS et par SMITH.

A la suite de l'ischémie, se forme une zone de nécrose ou une zone d'infarctus amincie et dure, qui s'étend jusqu'à atteindre l'endocarde ; cette zone est toujours moins étendue que le territoire irrigué par l'artère oblitérée. Si la survie est suffisamment longue, on peut observer des cicatrices fibreuses plus ou moins étendues.

Il n'est pas rare de voir s'installer une insuffisance cardiaque par dilatation progressive du ventricule gauche. Ce n'est que plus exceptionnellement qu'on a l'occasion d'observer un œdème pulmonaire aigu, consécutif à un infarctus du ventricule gauche.

Les modifications électrocardiographiques tardives ont été également fort bien décrites par SMITH.

Ce sont les modifications de T, les plus importantes et les plus typiques, principalement dans les cas de ligature gauche. Vingt-quatre heures après la ligature, l'onde coronarienne T devient négative ; trois à quatre jours après, elle revient graduellement à la positivité, puis vers la quatrième semaine, T redevient négative jusqu'à ce que l'animal meurt.

À part ces altérations de l'onde T, il existe fréquemment une prépondérance droite ou gauche, selon les cas.

L'interprétation physiologique des troubles qu'entraînent les ligatures coronaires a donné lieu à de nombreuses discussions. Il semble acquis aujourd'hui, que, si l'ischémie myocardique joue le rôle de beaucoup le plus important, il est certain que d'autres facteurs entrent en ligne de compte. On a invoqué une intoxication liée, non seulement à l'anoxémie, mais encore à l'accumulation de déchets du métabolisme musculaire et à la mise en liberté de substances nocives dues à la désintégration même du tissu myocardique.

La possibilité de survie s'explique, soit par une anomalie artérielle, soit par le développement particulièrement important de la circulation collatérale laquelle est capable, dès la ligature, ou tout au moins très rapidement de suppléer l'artère lésée et de circonscrire la lésion ou plus tardivement de concourir, d'une façon efficace à la cicatrisation.

Ainsi, les conséquences éloignées de la ligature

rentretraient dans le cadre de l'insuffisance circulatoire liée à la sclérose myocardique.

Pour ce qui est des troubles du rythme, on peut les attribuer, sauf la fibrillation ventriculaire que de BOER explique par une modification profonde de la physiologie de la fibre myocardique, à une hyper-irritabilité des ventricules droit ou gauche ou de la cloison.

On explique les modifications électrocardiographiques de l'onde T et de la ligne ST, par l'existence d'un courant de « lésion » allant de la région saine électro-positive à la région ischémisée électro-négative. La compensation normale entre les courants de contraction de la région basale et de la région apexienne n'existe plus et la région saine prédomine, rompant l'équilibre qui se traduisait par le tracé physiologique normal.

Les Américains ont essayé d'établir une relation entre la direction du segment ST et la situation de la lésion. Ils ont édicté un certain nombre de règles permettant, à leur avis, une localisation exacte de l'infarctus. Ils y parviennent, par une méthode fort complexe où entre un nombre assez important de causes d'erreur. Aussi, semble-t-il que, tout au moins actuellement, il est très difficile sinon impossible de parvenir à une localisation exacte et précise de la lésion d'après la simple lecture du tracé électrocardiographique.

Enfin, nous allons voir quelles sont les *applications*

possibles de toutes ces recherches expérimentales *à la pathologie humaine*.

Il est évident que, comme nous l'avons vu au début de ce travail, l'anatomie des artères coronaires du chien, différant assez notablement de celles de l'homme, il est impossible de transposer directement en pathologie humaine tous les résultats acquis expérimentalement chez l'animal. Ce n'est que par des hypothèses qui, à vrai dire, reposent sur une base assez solide, puisque un certain nombre d'observations cliniques les ont déjà étayées, que l'on peut prévoir les conclusions suivantes :

— L'occlusion du tronc ou d'une branche importante de l'artère coronaire gauche entraînera une ischémie dans le territoire myocardique correspondant aboutissant à la constitution d'un infarctus dont l'étendue est toujours inférieure à celle que laisserait prévoir le territoire anatomique de l'artère.

— Si cette occlusion est brusque et si les anastomoses sont peu développées et n'ont pas le temps de jouer leur rôle, la mort surviendra plus ou moins rapidement avec fibrillation ventriculaire précédée par des troubles du rythme : extra-systoles, tachycardie ventriculaire ou tachy-arythmie qui sont en général d'assez mauvais augure.

Si l'occlusion est au contraire lente, la circulation collatérale peut se développer, limiter l'ischémie et favoriser la cicatrisation vers laquelle l'infarctus sera susceptible d'évoluer. Cette évolution pourra être prévue et suivie par l'étude des modifications électro-

cardiographiques et particulièrement de la plus typique d'entre elles : celle de l'onde T.

— Si l'occlusion porte sur la coronaire droite, les troubles seront plus tardifs et moins marqués que si elle siège sur la coronaire gauche, où ils ont leur netteté maxima.

— L'occlusion d'une branche terminale droite ou gauche sera suivie de troubles minimes ou même, pourra n'être suivie d'aucun trouble.

Notons que ce n'est guère que dans la première semaine ou au plus tard avant la fin de la seconde que les résultats seront les plus décisifs ; cependant, dans certains cas, le tracé permettra de porter un diagnostic rétrospectif d'infarctus.

Nous avons vu plus haut que certains auteurs prétendent parvenir à localiser exactement par le simple examen du tracé la région ischémisée. Il semble que, en pathologie humaine, on arrive à une approximation des plus intéressantes, mais la question, à ce point de vue, demande de plus amples recherches.

ACTION DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR LA CIRCULATION CORONAIRE

Nous allons dans ce chapitre exposer l'action des divers agents thérapeutiques sur la circulation coronaire.

Notons, dès maintenant, que certaines de ces questions sont encore très discutées, malgré le nombre et l'importance des travaux qu'elles ont suscités.

Nous développerons particulièrement l'étude des *Purines* (ou dérivés xanthiques) et nous étudierons en détail la plus intéressante et la moins connue peut-être : la Théophilline que l'on extrait du thé.

Plusieurs auteurs Allemands, Anglais, Américains et beaucoup plus récemment, Français, se sont occupés de cette question. Nous reprendrons, assez rapidement leurs travaux. Nous rapporterons en détail les recherches que Ch. LAUBRY et ses collaborateurs publièrent ces temps derniers.

Enfin, nous relaterons nos expériences personnelles et nous exposerons les conclusions auxquelles elles nous ont conduit.

L'ADRÉNALINE, comme l'ont montré LANGENDORF, SMITH, GRÜBER, MONCKWALDER, STARLING, a

une action coronario-dilatatrice. Ce phénomène est l'inverse de celui observé sur toutes les autres artères.

LES COMPOSÉS NITREUX ont une action importante. LOEB opérant sur des cœurs de chats isolés, MORAWITZ et ZAHN, sur l'animal entier, montrent leur pouvoir vaso-dilatateur indiscutable.

Le nitrite d'amyle produit une augmentation rapide mais de courte durée du flot coronaire qui peut être plus que doublé.

La vaso-dilatation produite par la trinitrine est également rapide et de courte durée.

Le nitrite de soude a une action un peu moins accentuée, mais plus durable ; l'injection d'une solution à 1 p. 10.000, augmente le débit de 33 % environ.

Il en est de même du tétra-nitrate d'érythrol.

La nitro-glycérine aurait, de tous ces composés nitreux, l'action la plus prolongée et la plus efficace.

Tous ces corps ont un pouvoir dilatateur qui va croissant avec la dose employée, mais, arrivé à un certain taux, ce pouvoir n'augmente plus.

Les effets de la DIGITALINE ont été des plus discutés.

Pour certains auteurs, elle produirait une vaso-contriction, pour d'autres, et ils constituent la majorité, la digitaline aux doses thérapeutiques produit une augmentation assez considérable du débit coronaire.

Le STROPHANTHUS a un effet coronario-dilatateur

d'autant plus marqué d'ailleurs que les doses employées sont plus fortes.

La QUININE est pratiquement sans effet sur un cœur normal.

L'OPIMUM et la MORPHINE augmentent légèrement le flux coronaire.

LES PURINES :

Nous n'envisageons que les trois principales purines :

— La CAFÉINE.

— La THÉOBROMINE.

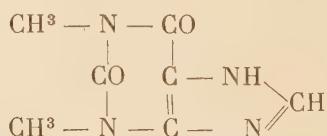
— La THÉOPHYLLINE.

Ces trois substances sont contenues dans le thé et peuvent en être extraites.

AU POINT DE VUE CHIMIQUE, la théobromine et la théophylline sont isomères. Elles donnent, par méthylation : la caféine.

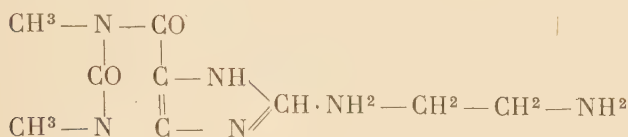
La CAFÉINE et la THÉOBROMINE sont suffisamment connues pour que nous n'insistions pas sur leurs propriétés chimiques.

La THÉOPHYLLINE, ou 1-3 di-méthylxanthine a pour formule :



Elle se présente sous forme d'aiguilles incolores à saveur faiblement amère peu solubles dans l'eau. Il a fallu, pour l'utiliser en solution, la combiner à

l'éthylène diamine. Le produit ainsi obtenu est très soluble dans l'eau et peu irritant. C'est la THÉOPHYLLINE ÉTHYLÈNE DIAMINE, qui a pour formule :



*
* * *

Jusqu'en 1908 ces différents composés xanthiques n'avaient été employés dans le traitement des affections cardiaques que presque exclusivement en raison de leur action diurétique. A cette époque les travaux de DESSAUER sur la théophylline éthylène diamine, ou euphylline, mettent en évidence les propriétés coronario-dilatatrices de cette substance et aiguillent ainsi les expérimentateurs vers un large champ d'investigations. La caféine et la théobromine sont également l'objet de multiples travaux et plusieurs auteurs établissent des parallèles entre les trois bases puriques. Nous allons assez brièvement relater ces différents résultats.

Les premières expériences furent faites sur des segments d'artère. Nous avons eu l'occasion, au début de ce travail de dire ce qu'il fallait penser de la valeur de ce mode de recherche.

EPPINGER et HESS, en 1909 observent un allongement d'un lambeau d'artère coronaire, placé dans une solution de caféine.

Gow, employant des fragments d'artères splénique, et rénale, constate, par le même procédé, une dilatation.

HEDBOM, est parmi les premiers à utiliser la perfusion d'un cœur isolé. Il observe, avec l'emploi d'une solution de caféine à 1 p. 20.000, une augmentation du flux coronaire.

LOEB note une augmentation sensible du taux de la perfusion avec une solution de théobromine, mais il n'obtient avec la caféine, que des résultats minimes.

HEADHCOTE, opérant sur le cœur de mammifère et de batracien expérimente successivement la caféine, la théobromine et la théophylline, à l'aide de solutions dont les concentrations varient entre 1 p. 2.000, et 1 p. 40.000. Ces trois produits aux hautes concentrations provoquent une augmentation notable du taux de la perfusion ; par contre, au dilution de 1 p. 20.000 à 1 p. 40.000, seule la théophylline a une action nette, augmentant le flux de 20 à 30 %.

GUGGENHEIMER et SASSA emploient le cœur isolé de chat. Ils constatent que, à la dilution de 1 p. 25.000 la caféine augmente le flux de 41 %, alors que la théophylline, à la même dilution, l'augmente de 40 % et la théophylline-éthylène diamine, de 80 %. Ces auteurs soulignent ainsi, pour la première fois, la supériorité de cette association.

En 1925, SMITH, MILLER et GRABER étudient, sur le cœur isolé de lapin, l'effet de solutions à 1 p. 25.000 de :

— Benzoate de soude-caféine.

— Théobromine-salicylate de soude.

Ils ne constatent aucune modification du taux de perfusion. Par contre, les solutions de théophylline dont les concentrations vont de 1 p. 25.000 à 1 p. 50.000, provoquent une augmentation de 40 à 90 %.

SMITH et ses collaborateurs reprennent leurs expériences en 1928, mais cette fois, sur le cœur intact du chien. Ils obtiennent des résultats identiques. C'est cette méthode que vont dorénavant employer les autres expérimentateurs.

MEYER l'avait déjà employée en 1912, lorsqu'il avait constaté une augmentation du flux par l'injection intra-veineuse de caféine.

De même, SAKAI et SANEYOSHI, en 1915, avaient obtenu, par un procédé identique, des résultats comparables avec une solution de théobromine-salicylate de soude.

En 1928, cependant, FISHER, GUGGENHEIMER et MÜLLER, utilisent la préparation « cœur-poumon » de STARLING, pour étudier l'action de la théophylline, de la théophylline-éthylène diamine, et du strophanthus. Les deux premiers de ces produits provoquent une augmentation nette du taux du flux, alors que le troisième, le diminue.

L'année suivante, GILBERT et FENN constatent, sur l'animal intact les effets importants de la théophylline et de ses sels. La théophylline-éthylène diamine aurait, d'après lui, des effets moindres.

Beaucoup plus récemment, en 1935, FOWLER, HUREVITZ, et SMITH reprennent toute la question.

Ils procèdent d'abord à des expériences de perfusion sur le cœur isolé du lapin. Ils essaient les différentes purines, seules ou en association. C'est avec la théophylline-éthylène diamine qu'ils obtiennent les résultats les plus satisfaisants. L'augmentation du flux coronaire s'accompagne d'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions cardiaques. Aucune relation définie ne peut être établie entre ces effets.

De telles constatations incitent donc FOWLER et ses collaborateurs à pousser plus avant leurs investigations concernant la théophylline-éthylène diamine.

Dans une première partie de leur travail, ils observent, sur 6 chiens les effets immédiats de l'administration de la drogue après ligature d'une branche coronaire importante.

Ils étudient macroscopiquement l'évolution de la zone d'ischémie. L'anesthésie est réalisée, à l'aide d'uréthane et d'éther. La respiration artificielle est entretenue pendant toute la durée de l'intervention. Un tracé continu de la tension artérielle est pris sur la carotide. La paroi thoracique et le péricarde sont incisés. Les bords de l'incision péricardique sont suturés à ceux de la plaie thoracique, formant un support au cœur. L'interventriculaire antérieure, branche de l'artère coronaire gauche, et la veine adjacente sont liées juste au-dessus de l'origine de la dernière branche principale.

Rapidement, se constitue à distance de la ligature

une zone de cyanose qui, au bout de cinq minutes environ, atteint son étendue maxima.

Les auteurs injectent alors, par voie intra-veineuse la théophylline-éthylène diamine, et ils notent ses effets sur l'aire de la zone de cyanose. Les doses employées sont de 0 gr. 48, soit 2 centimètres cubes de la solution, par injection. Ils observent, au bout de une à deux minutes, une diminution notable de la zone cyanotique, dont les bords deviennent irréguliers et flous. L'effet maximum est obtenu au bout de cinq minutes environ. Suivant l'animal, 50 % à 90 % de la zone reviennent à la normale, tant au point de vue aspect, que coloration. Dans un cas même, ils obtiennent la « *restitutio ad integrum* ». La diminution de l'aire d'infarctus s'accompagne d'une chute importante de la tension artérielle (dans un cas de 102 millimètres de Hg à 55 millimètres). Par l'injection d'une solution hypertonique de dextrose (40 centimètres cubes d'une solution à 50 %) ils ramènent la tension artérielle à son niveau primitif, mais alors, la cyanose réapparaît. Aussi, essayent-ils l'injection lente d'une dilution de théophylline-éthylène diamine, dans une solution de dextrose à 50 %. Celle-ci est suivie d'une régression très nette de l'étendue de la zone de cyanose et la tension artérielle ne varie guère.

Enfin, dans une dernière expérience, après avoir obtenu une réduction de la zone par la théophylline-éthylène diamine, ils injectent 0 cc. 2 d'une solution à 1 p. 10.000 d'adrénaline. Ils constatent alors une

brusque élévation de la tension artérielle et la réapparition de la zone de cyanose.

— Dans la seconde partie de leur travail, ils observent sur 19 chiens, les effets tardifs de l'administration de la théophylline-éthylène diamine, en étudiant macroscopiquement l'étendue des séquelles nécrotiques.

Ils procèdent à une ligature coronarienne identique à celle faite sur les chiens précédents. Dix de leurs animaux sont conservés comme témoins ; neuf reçoivent chaque jour 0 gr. 195 de théophylline-éthylène diamine.

Chez les dix chiens témoins, l'artère coronaire est trouvée complètement occluse à l'autopsie. Il existe dans tous les cas une zone de fibrose s'étendant, du niveau de la ligature jusqu'à la pointe, et même au-delà, intéressant outre la paroi du ventricule gauche, la paroi adjacente du ventricule droit, une portion plus ou moins étendue du septum. Fréquemment, l'endocarde sous-jacent est décoloré et l'épaisseur de la paroi considérablement diminuée.

Parmi les neuf animaux ayant été traités par la théophylline éthylène diamine :

— un subit une ligature incomplète, son cas n'est donc pas retenu.

— deux sont traités par des injections intra-musculaires, donnant naissance à de petits abcès stériles.

Chez ces chiens, l'étendue de l'infarctus expérimental est bien moindre que chez les animaux témoins.

— Six animaux reçoivent la théophylline-éthylène diamine « per os » : ils ne présentent qu'une mince bande de sclérose intéressant davantage le ventricule droit que le ventricule gauche, et n'atteignant pas l'apex. L'épaisseur des parois n'est pas diminuée. Le septum et l'endocarde ne sont intéressés que d'une façon minime.

Ainsi, FOWLER, HUREVITZ, et SMITH montrent, d'une manière décisive à leur avis, l'action vaso-dilatatrice de la théophylline-éthylène diamine sur les artères coronaires. Ils attribuent les résultats observés, qu'ils soient précoces ou tardifs, à l'action du produit sur la circulation collatérale. Encouragés par ces résultats expérimentaux, ils essayent la théophylline-éthylène diamine dans le traitement de l'occlusion coronaire aiguë.

Leurs résultats cliniques sont en parfait accord avec l'expérimentation. Pour eux, la théophylline-éthylène diamine doit être employée très précocement et être continuée jusqu'à ce que l'infarctus ait eu le temps de guérir. Au début, où il faut agir vite, ils préconisent l'injection intra-veineuse lente, afin d'éviter une chute rapide de la tension artérielle qui, d'ailleurs, peut être évitée plus sûrement par l'emploi de la combinaison d'une solution hypertonique de dextrose avec la théophylline-éthylène diamine.

L'un des auteurs précédents SMITH, avec RATHE et PAUL se plaçant sur le terrain purement clinique, procèdent à une étude de la théophylline, comme agent thérapeutique des maladies des artères coronaires.

Ils rapportent les travaux de GILBERT, et KERR, basés sur 86 cas d'angor traités essentiellement par la théophylline-éthylène diamine ou par la théophylline. Seuls, 14 malades n'obtinrent aucun soulagement par ce traitement, les 72 autres furent plus ou moins améliorés.

SMITH et ses collaborateurs exposent ensuite leurs résultats personnels s'étendant sur 8 années de traitement exclusif par la théophylline des affections coronaires, se manifestant :

- soit par l'insuffisance congestive.;
- soit par la dyspnée paroxystique,
- soit par l'angine d'effort.,
- soit par l'occlusion aiguë.

Ils rapportent 420 cas, dans lesquels ils ont prescrit ordinairement 97 mgr. 2 à 194 mgr. 4 de théophylline-éthylène diamine, trois fois par jour ou 129 mgr. 6 à 192 mgr. 4 de théophylline trois fois par jour, seule ou combinée à la théophylline-éthylène diamine. Ce n'est qu'en cas de grande urgence qu'ils emploient des doses atteignant 480 milligrammes de théophylline-éthylène diamine en injection intra-veineuse, une à deux fois par jour.

Dans les cas peu intenses d'insuffisance congestive la théophylline-éthylène diamine, associée au repos complet a une action rapide et évidente. Dans les cas plus avancés, la théophylline-éthylène diamine associée aux moyens courants : évacuation des épanchements et saignée, a des effets remarquables.

Les auteurs recommandent le traitement par les

deux médications associées : digitaline à petites doses et théophylline-éthylène diamine plus efficace, disent-ils, que chacun pratiqué séparément.

— Dans cent cas de dyspnée paroxystique, d'angine d'effort, et d'occlusion aiguë des coronaires, les auteurs prescrivent exclusivement la théophylline-éthylène diamine. Comme permet de le prévoir l'expérimentation, l'amélioration est frappante chez un grand nombre de malades. Dans un certain nombre de cas, les résultats sont douteux, surtout si l'on tient compte de l'évolution spontanée des lésions. Ce n'est que dans quelques cas assez rares que les résultats sont nettement négatifs.

SMITH et ses collaborateurs concluent de leurs observations :

— Que l'action de la théophylline-éthylène diamine étant due pour une très grande part à son effet sur le développement de la circulation collatérale, ce produit ne peut agir que s'il y a possibilité de maintenir, ou de développer cette circulation collatérale, ce qui peut être long, d'où l'emploi prolongé de la théophylline-éthylène diamine qu'ils préconisent, ainsi d'ailleurs que son emploi précoce.

Cette médication, à leur avis, ne doit pas être employée à l'exclusion des autres.

Tout récemment, Ch. LAUBRY, P. SOULIÉ et P. LAUBRY ont publié leur étude physio-pathologique sur l'action de la théophylline-éthylène diamine sur la circulation coronaire.

Alors que les investigations expérimentales que

nous avons rapportées précédemment se limitent, à une étude purement macroscopique, ces auteurs, employant le chien, s'appliquent, après avoir procédé à une ligature coronaire, à suivre les modifications électrocardiographiques consécutives à l'injection de théophylline-éthylène diamine.

Nous décrirons, d'autant plus en détail leur technique opératoire, que c'est celle que nous avons employée nous-même, pour réaliser nos expériences personnelles.

Les chiens sont anesthésiés par une injection intraveineuse de chloralosane, la dose utilisée doit être assez forte (15 centigrammes par kilogramme), pour obtenir une résolution musculaire complète et une ligne iso-électrique unie, permettant l'étude précise du segment ST. On introduit dans la trachée une canule par laquelle on entretient la respiration artificielle. La paroi thoracique est incisée, puis le péricarde est ouvert (ceci le plus tardivement possible afin d'éviter le dessèchement du péricarde viscéral). Contrairement aux techniques précédemment employées par les Américains, le péricarde n'est pas fixé aux bords de la brèche thoracique. La ligature faite à l'aide d'une fine aiguille courbe montée avec du fil fin, porte sur l'artère interventriculaire antérieure, le plus souvent dans sa partie moyenne, à 1 millimètre, au-dessous de la naissance de la collatérale principale antérieure gauche, quelquefois à sa partie supérieure ou inférieure. Très rapidement après cette ligature apparaît une zone d'ischémie, facilement appréciable en raison

de sa coloration pâle avec un liseré périphérique cyanotique. Cette zone englobe, en général, une partie assez large de la face antérieure du ventricule gauche près de la pointe, la pointe elle-même et une bande assez étroite du ventricule droit.

Les injections de théophylline-éthylène diamine sont pratiquées dans la veine saphène et poussées lentement. On utilise des ampoules de 5 centimètres cubes dosées à 0 gr. 10 et à 0 gr. 25.

Tous les tracés sont pris dans une dérivation unique permettant d'obtenir des tracés voisins de ceux obtenus dans la dérivation 1 normale de l'homme. L'électrode rouge est placée à la naissance de la patte antérieure gauche, l'électrode verte à la base antéro-externe de l'hémithorax droit.

Les recherches de LAUBRY et de ses collaborateurs, portent sur 12 chiens de 8 à 12 kilogrammes en moyenne. Sur deux de ces chiens, ils ne pratiquent pas de ligature :

— sur l'un, l'expérience est faite à thorax fermé,

— sur l'autre à thorax ouvert.

— Nous allons reproduire l'une de leurs expériences les plus typiques, parmi les 10 autres expériences

— Chien de 11 kg. 500 ; ligature de l'interventriculaire antérieure à la partie moyenne ; apparition immédiate d'une onde coronarienne, avec large décalage, englobant T ; injection de 10 centigrammes de théophylline-éthylène-diamine (ampoule de 5 centimètres cubes) ; au bout de trois minutes, disparition

de l'onde et retour au tracé initial, sans décalage mais avec une onde T plus accentuée ; au bout de cinq minutes, réapparition de l'onde en dôme qui persiste par la suite ; au bout de dix minutes, nouvelle injec-

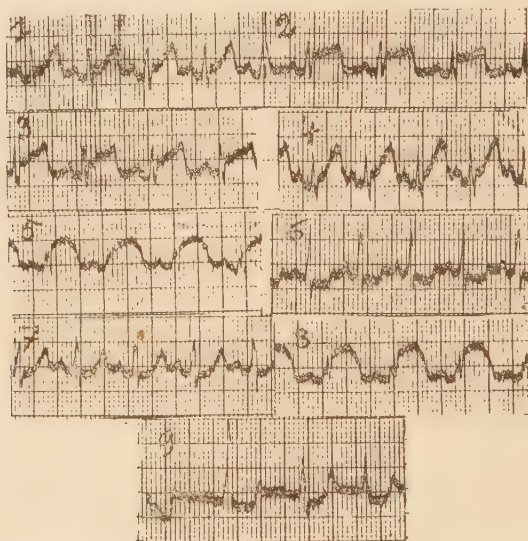


Fig. 2. — 1, tracé initial ; 2, immédiatement après ligature de l'interventriculaire antérieure ; 3, immédiatement après injection de 10 centigrammes de T. E. D. ; 4, cinq minutes après 3, cinq minutes après 4 ; 6, immédiatement après une nouvelle injection de 10 centigrammes de T. E. D. ; 7, cinq minutes après 6 ; 8, vingt minutes après 6 ; 9, quarante minutes après 6.

tion de 10 centigrammes de T. E. D. ; disparition, au bout d'une minute, de l'onde en dôme avec décalage en sens inverse de l'espace S. T., puis, une minute après, tracé du type initial sans décalage ; au bout de dix minutes, réapparition de l'onde en dôme et mort

du chien, après une courte phase d'extrasystoles ventriculaires polymorphes. Les tracés reproduits figure 1 montrent les diverses phases de l'expérience.

Les auteurs retrouvent tous les phénomènes macroscopiques que FOWLLER, HUREVITZ et SMITH avaient notés. La zone atteinte par la ligature diminue considérablement d'étendue, sous l'influence des injections de théophylline-éthylène diamine ; de plus toutes les ramifications coronaires qui sont à peine visibles sur le cœur normal prennent un aspect rouge vif. Dans les deux expériences faites sans ligature, ces dernières modifications vasculaires ont été également observées.

Les modifications électrocardiographiques dont l'étude est très minutieusement faite, sont très importantes.

Dans plusieurs expériences, les auteurs observent avant la ligature une dissociation du type 2/1, très banale, disent-ils, chez le chien, que ni la ligature, ni l'injection de théophylline-éthylène diamine ne modifient. Aussi, en déduisent-ils « qu'on ne saurait invoquer, pour l'action de la théophylline-éthylène diamine, un processus toxique portant soit sur le vague, soit directement sur le myocarde ».

La section des vagues entraînant très rapidement la mort de l'animal, ou en tous les cas perturbant très profondément le système vaso-moteur coronarien, ils ont renoncé à pratiquer leurs expériences après vagotomie double. L'injection de théophylline éthylène diamine détermine des modifications électrocardiographiques importantes et constantes. A des

doses de 1 centigramme à 2 cgr. 5 par kilogramme elle fait disparaître l'onde coronarienne avec large décalage englobant T qui, presque constamment, succède à la ligature. Parfois même, non seulement l'onde en dôme disparaît, mais encore ST est décalée en sens opposé. En même temps que ces modifications de ST, l'onde T se modifie. Dans plusieurs cas T prend une ampleur double ou triple de son ampleur initiale. En ce qui concerne l'onde rapide ventriculaire, ils notent fréquemment un abaissement marqué et parfois même un crochetable.

L'onde auriculaire P peut être plus accentuée que normalement ou inversée ; ce n'est que beaucoup plus rarement que son amplitude est diminuée.

A part ces modifications des complexes Ch. LAUBRY et ses collaborateurs observent assez fréquemment des troubles du rythme consécutifs à l'injection de théophylline-éthylène diamine. Le plus souvent, ce sont des extra-systoles isolées ; parfois ce sont des crises de tachycardie ventriculaire ; dans certains cas, il existe une perturbation passagère de la conductibilité auriculo-ventriculaire, les ondes P et T étant parfois confondues. Enfin, dans un certain nombre de cas, la fibrillation ventriculaire est déclanchée par la troisième ou la quatrième injection de théophylline-éthylène diamine et la mort survient rapidement.

Les auteurs constatent que la durée de l'action vaso-dilatatrice est très courte. La théophylline-éthylène diamine agit rapidement en une à deux minutes

ou même parfois moins, elle provoque l'abaissement de l'onde coronarienne ; mais de deux à cinq minute plus tard, en général, la déformation en dôme réapparaît (dans un cas, l'action se prolonge vingt minutes). Une nouvelle injection de 10 centigrammes fait disparaître à nouveau l'onde coronarienne, ainsi l'effet ne semble pas s'épuiser rapidement et cette manœuvre peut être répétée trois à quatre fois, bien qu'à la quatrième injection l'effet soit moins net. En général, à ce moment, le produit est mal supporté et l'animal meurt.

Dans les deux expériences pratiquées sur le cœur n'ayant pas subi de ligature, les auteurs remarquent que la théophylline-éthylène diamine détermine, outre une légère tachycardie, des altérations passagères de l'onde T, des modifications importantes de ST et de T : l'espace ST est décalé vers le bas, T augmente d'amplitude et devient aiguë. Or, comme le font remarquer les auteurs, si l'on compare ces modifications à celles observées après l'administration des divers vaso-dilatateurs (trinitrine, nitrite d'amyle), ou à celles observées au cours de l'effort musculaire, on constate qu'il existe entre ces diverses modifications, un parallélisme très net. Aussi, à leur avis, les modifications consécutives à l'injection de théophylline-éthylène diamine « témoignent d'une hyper-vascularisation momentanée du myocarde, par un système coronaire en pleine dilatation ».

En ce qui concerne les applications cliniques thérapeutiques de la théophylline-éthylène diamine,

Ch. LAUBRY, P. SOULIÉ et P. LAUBRY, sont d'accord sur bien des points, avec la majorité des auteurs et principalement avec FOWLER et SMITH ; cependant, de leurs expériences, ils déduisent un certain nombre de remarques importantes.

Du fait que l'injection intra-veineuse n'a qu'une action très brève, de quelques minutes en général sur la zone ischémisée, on peut en déduire l'intérêt qu'il y aurait à employer, soit l'injection intra-veineuse en goutte à goutte, à des doses réfractées mais prolongées, soit l'injection intra-musculaire.

D'autre part, ils remarquent que les doses assez fortes ne semblent pas bien supportées lorsqu'il existe une zone d'ischémie importante. Aussi, en tirent-ils comme conclusion que l'on doit être très prudent dans l'administration de la théophylline-éthylène diamine, quand on soupçonne une zone étendue de myomalacie. On retrouve donc, ici, les contre-indications des vaso-dilatateurs coronaires à action brusque, tel que le trinitrine et le nitrite d'amyle.

LAUBRY et ses collaborateurs considèrent les belles expériences de FOWLER sur les effets tardifs de la théophylline-éthylène diamine comme suffisamment démonstratives de la valeur de ce produit dans la thérapeutique de l'infarctus du myocarde au cours des premières semaines qui suivent sa constitution. Cependant, d'après eux, la posologie mérite d'être révisée. Ils estiment que les doses massives sont à rejeter et ils ajoutent : « Nous ne devons pas oublier en effet, qu'un assez grand nombre d'infarctus du

myocarde aboutit spontanément à une guérison anatomique qu'il convient de ne pas contrarier par un traitement intempestif. Considérer la théophylline-éthylène diamine comme un traitement spécifique et d'urgence des coronarites aiguës, nous semble donc une erreur et une imprudence thérapeutique ».

Quant à l'action de la théophylline-éthylène diamine au cours des coronarites chroniques, elle leur paraît beaucoup plus discutable que pour la plupart des auteurs. Les tracés pris sur certains malades immédiatement avant et après l'injection du produit, n'ont montré aucune modification notable de la courbe électrique, les altérations coronariennes persistant sans changement. Depuis longtemps déjà les Allemands connaissent cette absence d'action dans ces cas de coronarites chroniques, et, s'ils emploient le théophylline-éthylène diamine, ce n'est qu'au même titre que les diurétiques et autres médicaments artériels d'usage courant.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Reprenant les travaux de Ch. LAUBRY et P. SOULIÉ nous avons procédé à des expériences personnelles visant à l'étude des modifications électrocardiographiques consécutives à la ligature coronarienne et à, celle des changements qu'entraîne l'injection de théophylline-éthylène diamine sur ces troubles.

Nous avons opéré sur cinq chiens d'un poids variant de 6 kilogrammes à 13 kilogrammes.

Nous avons employé la technique opératoire préconisée par LAUBRY et SOULIÉ ; nous venons de la décrire quelques pages plus haut, aussi croyons-nous inutile d'y revenir.

Notons que nous n'avons pris le premier trace qu'après ouverture du thorax et du péricarde ; ainsi, tout changement d'axe par les manœuvres opératoires est supprimé, puisque à partir de ce moment, l'écarteur de FARABEUF étant en place, on ne va plus toucher ni à la paroi, ni au péricarde.

Nous avons fait porter nos ligatures sur les différentes branches coronaires principales. Nous avons fait :

— une ligature de l'artère interventriculaire anté-

rière à sa partie haute, près de son origine, (chien n° 1) ;

— une ligature de la même artère à sa partie moyenne, (chien n° 2) ;

— une ligature à sa partie basse (chien n° 3).;

— une ligature de l'artère interventriculaire postérieure, à sa partie haute, (chien n° 4).;

— une ligature de l'artère circonflexe, à sa partie initiale, (chien n° 5).

Notons que, si les quatre premières ligatures sont assez facilement réalisables, la cinquième, celle de la circonflexe, est particulièrement délicate.

Nous allons relater en détail chacune de nos expériences, en notant les modifications électrocardiographiques obtenues. Nous signalerons, à la fin de chaque compte-rendu, les faits intéressants observés au cours de ces expériences, tant au point de vue des modifications macroscopiques du cœur, qu'au point de vue du comportement de l'animal.

EXPÉRIENCE N° I

Sur le chien n° 1 pesant 8 kg. 500, on procède à la ligature de l'artère interventriculaire antérieure à sa partie haute.

Le tracé initial, après ouverture du thorax et du péricarde, montre une onde P bifide et une onde T positive (tracé n° 1).

Le premier tracé, pris 20 secondes après la ligature

ne présente aucune modification ; il en est de même pour le tracé pris 2 minutes après.

— 3 minutes après la ligature, apparaissent : une onde coronarienne avec décalage inférieur du segment ST, un crochetage de l'onde rapide ; de plus, il s'établit un rythme bigéminé par extra-systoles ventriculaires (n° 2 et n° 3).

— 1 minute plus tard, on enregistre des salves d'extra-systoles, le décalage de ST reste le même (n° 4).

— 5 minutes après la ligature, on note des extra-systoles polymorphes (n° 5).

— 6 minutes après la ligature, apparaît un rythme trigéminé (n° 6).

— 1 minute plus tard, réapparaît le rythme bigéminé (n° 7).

C'est à ce moment, soit 7 minutes après la ligature, que l'on procède à l'injection de théophylline-éthylène diamine. On injecte en une seule fois, une ampoule de 2 centimètres cubes, c'est-à-dire 50 centigrammes du produit.

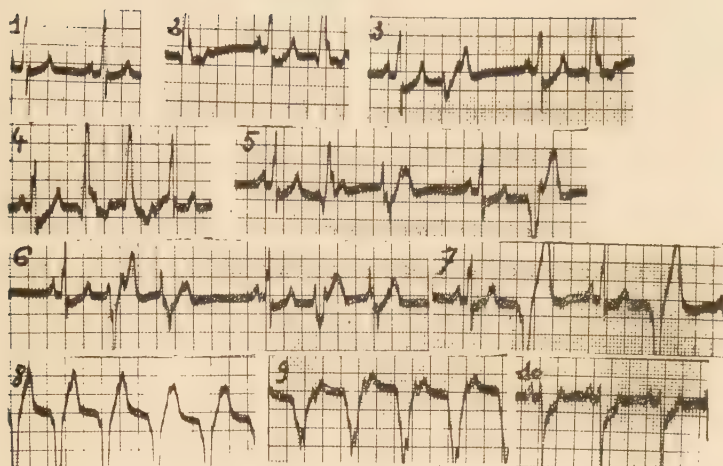
— 30 secondes après cette injection, on note une très nette tachycardie ventriculaire (n° 8).

— 20 secondes plus tard, la même tachycardie subsiste (n° 9).

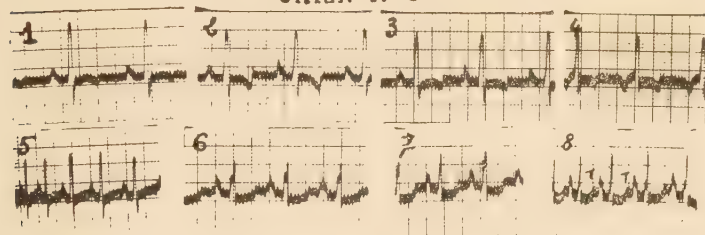
— 9 minutes après l'injection, on note une reprise du rythme sinusal (n° 10). Les complexes ventriculaires sont très altérés.

On sacrifie alors l'animal.

CHIEN N° 1



CHIEN N° 2



CHIEN N° 1

- 1 : tracé initial.
- 2 : 3 : 3 minutes après ligature.
- 4 : 4 minutes après ligature.
- 5 : 5 minutes après ligature.
- 6 : 6 minutes après ligature.
- 7 : 7 minutes après ligature.
- 8 : 30 secondes après injection de T. E. D.
- 9 : 50 secondes après injection de T. E. D.
- 10 : 9 minutes après injection de T. E. D.

CHIEN N° 2

- 1 : tracé initial.
- 2 : 1 minute après ligature.
- 2 : 15 minutes après ligature.
- 3 : 1 minute après injection de T. E. D.
- 5 : 3 minutes après injection de T. E. D.
- 6 : 4 minutes après injection de T. E. D.
- 7 : 5 minutes après injection de T. E. D.
- 8 : 30 secondes après deuxième injection de T. E. D.

Ces diverses périodes sont notées sur la figure n° 1, ci-contre.

Au point de vue macroscopique, on note 2 à 3 minutes après la ligature, un très léger blanchiment de la zone ischémisée. Elle se présente sous la forme d'une mince bande d'une largeur de 1 centimètre environ, située le long de l'artère interventriculaire antérieure, au-dessous du niveau de la ligature, empiétant d'avantage sur le ventricule droit que sur le ventricule gauche.

EXPÉRIENCE N° II

Sur le chien n° 2, d'un poids de 13 kilogrammes, on procède à la ligature de l'artère interventriculaire antérieure, à sa partie moyenne, c'est-à-dire à quelques millimètres au-dessus de la naissance de la dernière branche collatérale gauche.

On prend, dans les mêmes conditions que pour le chien n° 1, le tracé initial (n° 1). On note une onde T négative.

On fait la ligature :

— 1 minute après, T devient profondément négative et aiguë (n° 2).

— Les tracés pris ensuite, 3, 4, 5, 7, 11, 12 minutes après la ligature sont identiques.

— 15 minutes après la ligature apparaît un léger décalage du segment ST vers le bas (n° 3).

On procède alors à l'injection intra-veineuse de 25 centigrammes de théophylline-éthylène diamine :

— 1 minute après l'injection, on note seulement une tachycardie (n° 4).

— 2 minutes après, on ne note plus le léger décalage de ST, observé auparavant.

— 3 minutes après T devient positive (n° 5). La tachycardie augmente encore.

— 1 minute plus tard, reprise du décalage de ST, et crochetage de QRS (n° 6).

— 5 minutes après l'injection, on observe un grand décalage de ST (n° 7).

On injecte alors une nouvelle dose de théophylline-éthylène diamine (25 centigrammes) soit 5 minutes après la première injection :

— 30 secondes après, T redevient positive (n° 8).

On cesse alors l'expérience et on sacrifie l'animal.

La figure n° 2 permet de suivre les modifications successives de la courbe électrique.

Quelques remarques sont à faire au sujet de cette expérience. En effet, une demi-minute après la première injection de théophylline-éthylène diamine, apparaissent des convulsions généralisées, violentes, accompagnées d'une salivation très abondante et d'une polypnée intense. Ces troubles vont en s'estompant jusqu'au moment où l'on procède à la deuxième injection. Alors, presque immédiatement, de nouvelles convulsions surviennent accompagnées des mêmes symptômes auxquels s'ajoutent des vomissements. Ces convulsions subsistent jusqu'à la fin de l'expérience, soit une heure après la ligature.

EXPÉRIENCE N° III

Le chien n° 3 pèse 8 kilogrammes. On ligature l'artère interventriculaire antérieure dans sa partie basse, c'est-à-dire nettement au-dessous de la bifurcation de la dernière branche collatérale gauche importante.

Le premier tracé présente une onde T positive (n° 1).

— 30 secondes après la ligature on note une légère augmentation de T (n° 2).

— 1 minute après la ligature, il n'existe pas de changement notable.

— 1 minute plus tard, l'augmentation de T devient très nette, l'onde P devient plus aiguë (n° 3).

— 5 minutes après la ligature, on note une légère tachycardie et un début de décalage du segment ST (n° 4).

— 15 minutes plus tard, le décalage de ST est très marqué : « en dôme » (n° 5).

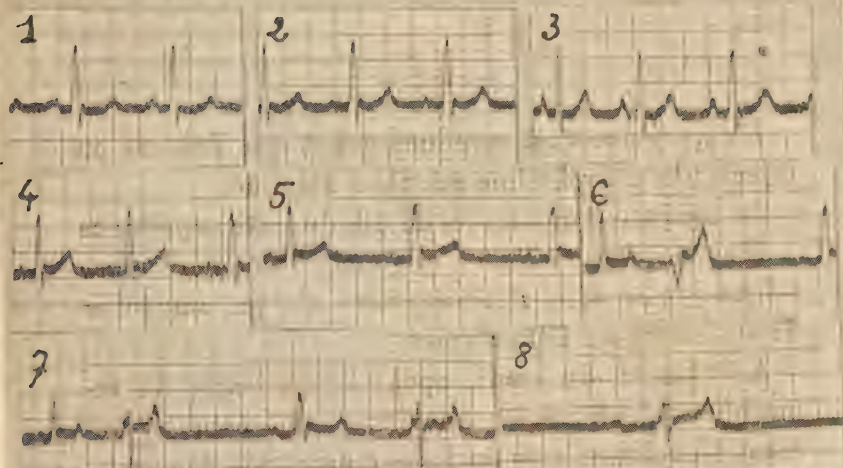
— 25 minutes après la ligature, pas de changement notable avec le tracé précédent.

Une demi-heure après le début de l'expérience, apparaissent des extra-systoles ventriculaires (n° 6).

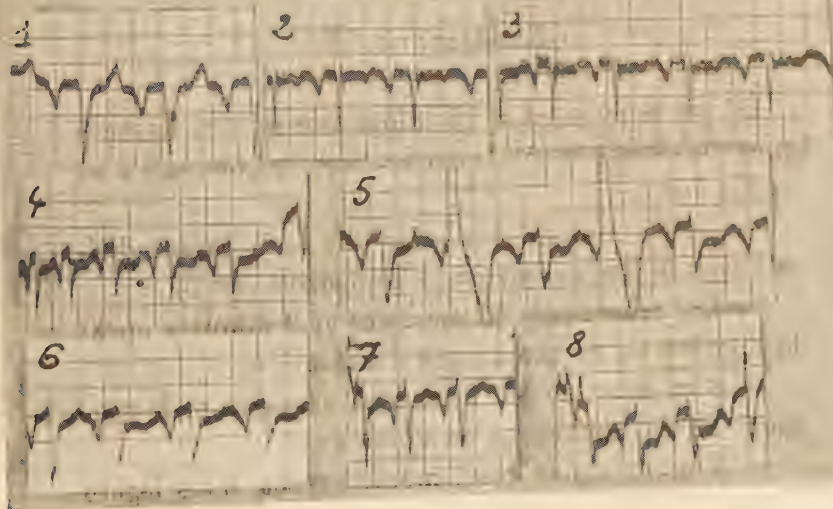
— puis 10 minutes plus tard, un rythme bigéminé (n° 7).

— enfin, 54 minutes après la ligature, le chien meurt. Le tracé n° 8, pris quelques secondes avant, montre des contractions très rares à type extra-systolique.

CHIEN N°3



CHIEN N°4



CHIEN N° 3

- 1 tracé initial.
- 2 30 secondes après ligature.
- 3 2 minutes après ligature.
- 4 5 minutes après ligature.
- 5 15 minutes après ligature.
- 6 30 minutes après ligature.
- 7 40 minutes après ligature.
- 8 54 minutes après ligature.

CHIEN N° 4

- 1 tracé initial.
- 2 3 minutes après ligature.
- 3 4 minutes après ligature.
- 4 2 minutes après injection de T. E. D.
- 5 5 minutes après injection de T. E. D.
- 6 30 secondes après deuxième injection de T. E. D.
- 7 30 secondes après troisième injection de T. E. D.
- 8 4 minutes après troisième injection de T. E. D.

L'expérience s'est terminée avant que l'on ait pu injecter la théophylline-éthylène diamine.

La figure n° 3 montre les détails de cette expérience

Il est à noter d'ailleurs, que malgré une hémostase soignée de la paroi thoracique on n'a pu empêcher de se former un hémothorax.

A l'examen du cœur, après l'expérience, on remarque, dans la région apexienne, une zone légèrement blanchâtre, très épaissie, œdématiée de consistance dure.

EXPÉRIENCE IV

Le chien n° 4 pèse 13 kilogrammes. On ligature chez lui l'artère interventriculaire postérieure à sa partie haute.

— Le premier tracé montre une onde rapide dirigée vers le bas et une onde T positive (n° 1).

— Les tracés pris 30 secondes et 2 minutes après la ligature ne montrent pas d'altération.

— 3 minutes après, T devient négative et le segment ST est déformé « en dôme » (n° 2).

— 1 minute plus tard, même aspect, mais légère tachycardie (n° 3).

— Les tracés pris 6, 7 et 10 minutes après la ligature sont du même type.

On injecte 10 minutes après la ligature 12 cgr. 5 de théophylline-éthylène diamine.

— Les tracés pris 30 secondes, 1 minute, et 1 minute 1/2 après ne montrent aucune modification.

— Au bout de 2 minutes $1/2$, apparaît un petit décalage de ST, l'onde T redevient positive (n° 4).

— 5 minutes après l'injection, on enregistre des salves d'extrasystoles (n° 5).

Sept minutes après la première injection, on administre une nouvelle dose de 12 cgr. 5 de théophylline-éthylène diamine.

— 30 secondes après, T est toujours positive (n° 6).

— 5 minutes après cette deuxième injection, on administre de nouveau 25 centigrammes de théophylline-éthylène diamine.

— Le tracé pris immédiatement après n'enregistre aucune nouvelle modification (n° 7).

— Enfin, dans le dernier tracé, pris 4 minutes après la troisième injection, l'onde T devient négative et diphasique (n° 8).

On cesse alors l'expérience.

On peut suivre ces diverses modifications sur la figure n° 4.

Notons que chaque injection de théophylline-éthylène diamine déclenche presque immédiatement une polypnée importante.

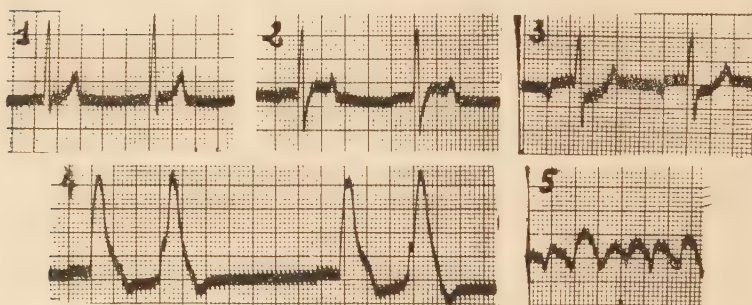
À l'examen du cœur, après l'expérience, on trouve des suffusions sanguines dans une zone ischémique limitée par des bords cyanotiques, englobant la partie apexienne du ventricule droit et du ventricule gauche mais plus marquée sur le ventricule droit.

EXPÉRIENCE N° V

D'un poids de 6 kilogrammes, le chien n° 5 subit une ligature de l'artère circonflexe à sa partie initiale.

Le premier tracé avant la ligature montre une onde T positive (n° 1).

CHIEN N° 5



CHIEN N° 5

- 1 : Tracé initial.
- 2 : 3 minutes après la ligature.
- 2 : 5 minutes après la ligature.
- 4 : 6 minutes après la ligature.
- 5 : 8 minutes après la ligature.

Les tracés pris 1 et 2 minutes après la ligature ne montrent aucune modification.

— 3 minutes après la ligature, apparaît un décalage « en dôme » du segment ST (n° 2).

— 2 minutes plus tard, changement de sens du décalage qui se fait alors vers le bas, inversion de l'onde P (n° 3).

— 6 minutes après la ligature, se déclanche un rythme bigéminé par extra-systoles ventriculaires (n° 4).

— 2 minutes plus tard apparaît la fibrillation ventriculaire (n° 5).

Dix minutes après la ligature, on injecte la théophylline-éthylène diamine à la dose de 10 centigrammes.

— Le tracé pris 30 secondes après cette injection ne montre aucune modification.

Deux minutes après, on administre une nouvelle dose de 10 centigrammes du produit.

— Cette injection, pas plus que la première n'entraîne de changements dans la morphologie du tracé.

Quelques secondes plus tard, l'animal succombe.

Le détail de cette expérience peut être suivi sur la figure n° 5.

Notons que le début de la fibrillation ventriculaire coïncide avec une dilatation auriculaire très importante.

CONCLUSIONS DE NOS EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Au cours des expériences précédentes, les résultats que nous avons obtenus nous permettent les conclusions suivantes :

— I. Après la ligature de l'artère interventriculaire antérieure à des niveaux divers, nous avons

obtenu les déformations classiques du groupe QRST : grand décalage de l'espace ST « en dôme », modifications de T, crochetaage de l'onde rapide.

II. - La ligature de l'artère interventriculaire antérieure, surtout à sa partie haute, détermine rapidement l'apparition d'extra-systoles de type variable, soit isolées, soit plus souvent en rythme bi ou trigeminé.

III. - La ligature de l'artère interventriculaire postérieure est suivie de modifications de l'espace ST qui, dans notre dérivation standard, se fait en sens opposé de celles obtenues par la ligature de l'artère interventriculaire antérieure. Cette ligature a été suivie d'apparition d'extra-systoles ventriculaires de type droit.

IV. - La ligature de l'artère circonflexe, à sa partie initiale, a été suivie de grosses altérations du complexe ventriculaire aboutissant rapidement à des extra-systoles en salve et à la fibrillation.

V. - Au cours de ces diverses ligatures, des altérations de l'onde auriculaire peuvent s'observer avec, habituellement, inversion.

VI. - L'action de la théophylline-éthylène diamine sur les déformations du complexe ventriculaire est des plus nette, mais temporaire. L'injection du produit surtout dans les cas où un vaste territoire est ischémié, détermine l'apparition de salves d'extra-systoles et, dans certains cas, une crise de tachycardie ventriculaire.

CONCLUSIONS

I. DU POINT DE VUE ANATOMIQUE, les descriptions classiques de la circulation coronaire ont été complétées, dans ces dernières années, par deux méthodes qui ont permis de préciser certains points de détail jusqu'alors mal connus et de mieux comprendre les lésions anatomiques fines du système coronarien. Ce sont :

— D'une part, la méthode des coupes en série, associée ou non à l'injection de substances colorantes.

— D'autre part, la radiographie après injections successives des deux systèmes coronariens, telle que l'ont établie LAUBRY et ses collaborateurs. Cette dernière méthode permet d'apprécier, non seulement, les modifications générales du calibre des vaisseaux, mais aussi les lésions en foyer.

II. DU POINT DE VUE PHYSIOLOGIQUE, les expérimentateurs à l'aide de méthodes précises ont bien montré les modifications du débit coronarien sous l'influence de divers facteurs tels que les variations de la pression artérielle générale, les modifications du rythme cardiaque, les perturbations du système ner-

veux vaso-moteur, les variations de l'équilibre humoral.

Toutes ces recherches offrent un grand intérêt pour l'étude des divers syndromes d'insuffisance ventriculaire et du chapitre encore très complexe des douleurs cardiaques.

III. Depuis l'ère électrocardiographique, l'étude expérimentale de la ligature coronarienne a fait de grands progrès et, dans ces dernières années les chercheurs se sont rapprochés de la pathologie humaine en opérant sur les anthropoïdes supérieurs, établissant ainsi un certain nombre de faits qui permettent de mieux saisir certains aspects de la thrombose coronarienne chez l'homme. Les auteurs, après avoir pratiqué, sur une très large expérimentation, les différents types de ligature, concluent au diagnostic topographique très précis de l'obstruction coronarienne selon la déformation électrocardiographique obtenue.

Des conclusions si strictes ne semblent devoir être acceptées chez l'homme qu'avec quelques restrictions et critiques.

IV. L'étude des divers AGENTS PHARMACO-DYNAMIQUES sur le système coronarien intact a donné lieu à une très vaste expérimentation permettant de placer les dérivés puriques au premier rang des vasodilatateurs coronariens.

Récemment, les auteurs ont étudié l'action de la théophylline-éthylène diamine après ligature corona-

rienne et ont montré les modifications macroscopiques et électrocardiographiques obtenues dans ces conditions.

Dans nos expériences personnelles, nous avons repris l'étude électrocardiographique des principaux types de ligatures et mis en évidence l'action de la théophylline-éthylène diamine sur les déformations électriques de la ligature expérimentale. Comme LAUBRY et ses collaborateurs, nous concluons que la théophylline-éthylène diamine modifie nettement les déformations électriques obtenues par ligature, mais cette action est courte. Les troubles du rythme fréquemment observés dans ces conditions montrent qu'il faut employer ces agents pharmaco-dynamiques avec prudence lorsqu'il existe une altération notable du système coronarien.

VU : *Le Doyen,*

ROUSSY

VU : *le Président de Thèse,*

LAUBRY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANREP (G. V.). — Coronary circulation *Physiol. Review*, 596, 1926.
- Ueber Physiologie und Pharmacologie der Koronargefasse *Arch. f. exp. Patho.*, 138, 119, 1928.
- ANREP et KING (B.). — The effect of pulse pressure upon the coronary blood flow *J. of physiol.*, 83, 405, 1928.
- ANREP (G. V.) et SEGAL (H. N.). — The regulation of the coronary circulation. *Heart*, 43, 239, 1926.
- ANREP et STACEY. — Action comparative des diverses drogues sur la circulation coronaire *J. of physiol.*, 1927, 64, 187, 192.
- BINET. — La circulation coronaire. Remarques physiologiques *Journ. médical français*, XIX, N° 2, févr. 1930, p. 40.
- DE BOER (S.). — Die Physiologie und Pharmacologie des Flimmers, Munich, 1923.
- BOUCOMONT (R.). — L'infarctus du myocarde. Thèse, Paris, 1929.
- CHIRAC (P.). — De motu cordis adversaria analytica. Mospelii, 1698.
- CLERC (A.). — Anatomie médicale des artères coronaires, *Journ. Médical français*, XIX, N° 2, févr. 1930, p. 37.
- Diagnostic de l'infarctus du myocarde. *Journ. Med. fr.*, XIX, N° 2, févr. 1930, p. 67.
- Introduction à l'étude des oblitérations coronariennes. *Journ. Med. fr.*, XIX, N° 2, 1930, p. 35.
- CLERC et BASCOURRET. — Anatomie pathologique de l'oblitération coronarienne. *Journ. Med. fr.*, XIX, N° 2, 1930, p. 47.
- CLERC, BASCOURRET, LÉVY (R.) et STIEFFEL. — Cités dans la *Presse Médicale*, 449, 1927.
- CLERC et DESCHAMPS (P. N.). — La pathologie de l'oblitération

- coronarienne et ses bases anatomo-physiologiques. *Presse médicale*, 1924, 78, 777.
- CLERC (P. N.), DESCHAMPS, BASCOURRET, LÉVY. — Conséquences de l'obstruction coronarienne expérimentale. *Journ. Méd. fr.*, XIX, N° 2, 1930, p. 42.
- CLERC (P. N.), DESCHAMPS et BASCOURRET. — Considérations résumées sur les troubles de la circulation coronarienne en expérimentation et en clinique. *Presse Thermale et Climatique*, N° 3, 317, p. 270, 1936.
- CLERC (P. N.), DESCHAMPS, BASCOURRET et LÉVY. — Remarques électro-cardiographiques sur la ligature des artères coronaires sur les chiens. *C. R. Soc. de Biol.*, 103, 223, 1930.
- CLERC (P. N.), DESCHAMPS. — Traitement de l'infarctus myocardique. *Journ. Méd. fr.*, XIX, 1930, N° 2, p. 71.
- CLERC et LÉVY (R.). — Modifications des complexes électriques ventriculaires observés dans le cas d'infarctus myocardique, *Journ. Méd. fr.*, 1930, N° 2, p. 57.
- COELHO. — L'infarctus du myocarde. Paris, 1934.
- COELHO et ROCHETTA. — Electrocardiogramme ventriculaire et destruction du muscle cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, C. IV, 423, 1930.
- COELHO et ROCHETTA. — Nouvelles recherches électrocardiographiques sur la ligature des artères coronaires chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, C. IV, 425, 1930.
- Les troubles électro-cardiographiques dans l'infarctus myocardique expérimental après section des nerfs vago-sympathiques cervicaux. *C. R. Soc. Biol.*, C. II, 205, 1929.
- Recherches expérimentales sur l'embolie des coronaires. *C. R. Soc. Biol.*, C. I, 973, 1929.
- Recherches électrocardiographiques sur la ligature des artères coronaires chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, C. II, 203, 1929.
- Recherches expérimentales sur l'embolie des coronaires, *C. R. Soc. Biol.*, C. I, 973, 1929.
- COHNHEIM (J.) et SCHULTESS-RECHBERG (A.). — Über die Folgen der Krausarterienverschliessung für das Herz. *Virchows Arch.*, 85, 503, 1881.
- DANIELLOLU et MARCU. — Modifications électrocardiogra-

- phiques provoquées par l'extirpation du ganglion étoilé après ligature coronarienne. *Bull. Acad. Méd.*, 1925, p. 84.
- DONZELOT (E.). — Les tachycardies paroxystiques. Thèse de Paris, 1915-1916.
- Trois cas de guérison clinique d'infarctus du myocarde. *Bul. Soc. Hôp.*, 1928, p. 179.
- DONZELOT et BOUCOMONT. — Diagnostic électrocardiographique de l'infarctus du myocarde. *Bul. Méd.*, 1930, 22 févr., N° 8, p. 125.
- EPPINGER et ROTHBERGER (C.). — Zur analyse des Electrocardiogramms, *Wien. Klin. Woch.*, 22, 1091, 1909.
- FOWLER, HUREWITZ et SMITH. — Effect of theophyllin ethylene diamine on experimentally induced cardiac infarction in the dog. *Arch. of Inten. Méd.*, 56, 1936, p. 1242.
- GALLAVARDIN et FROMENT (R.). — Infarctus du myocarde à forme de tachycardie paroxystique ventriculaire. *Arch. des mal. du cœur*, 24, 593, 1931.
- GERAUDEL. — Recherches sur la physiologie normale et pathologique du cœur ; les cardio-necteurs. *Bul. Soc. Biol.*, 2 mai 1925.
- GILBERT (N. C.) et FENN (G. F.). — The effect of the purine base diuretics on the coronary flow. *Arch. of Int. Med.* 44, 118, july, 1929.
- GUGGENHEIMER et SASSA (K.). — Ueber die Beeinflussung des coronarkreislaufs durch purinderivate. *Klin. Wochensch.*, 2, 1451, 1923.
- HAMBURGER. — Les anomalies de l'onde P. *Arch. of Int. Med.*, 242, 26, 1920.
- HAMOUDA (M.) et KIMOSITA (R.). — The coronary circulation in the isolated heart. *Journ. of Physiol.*, 61, 715, 1926.
- HERRICK (J. B.). — Thrombosis of the coronary arteries. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 72, 378, 1919.
- HOCHREIN (M.). — Der Coronarkreislauf, Berlin, 1932.
- JAMAIN (F.) et MERCKEL (M.). — Die Koronararterien des menschlichen Herzens in stereoskopischen roentgenbilder. *Jena*, 1907.
- LAMBERT (J.). — Complexes auriculaires électriques et circulation coronarienne (*Soc. Belge de Cardiologie*) : in *Bruxelles Médical*, N° 16, 14 février 1937.
- LAUBRY (Ch.). — Maladies du cœur et des vaisseaux (in ;

- Nouveau traité de pathologie interne*. Enríquez, Laubry, Clovis Vincent, Paris, 1930).
- Heim de Balsac. A propos d'un cas mortel d'angine de poitrine-4- *Médicale des hôpitaux*, 1935.
- Discussion de la communication de Donzelot, (*Cf. Bul. Soc. Hôp.* 1928, p. 179).
- LAUBRY (Ch.) SOULIÉ (P.) LAUBRY (P.). — Action de la théophylline éthylène-diamine sur la circulation coronarienne. Etude physio-pathologique. *Arch. des Mal. du cœur*, mai 1937.
- LERICHE (R.). — Contribution à l'étude des nerfs vaso-moteurs du cœur. *Compte-rendu Soc. de Biol.*, Paris, 110, 299, 1932.
- LERICHE (R.) et FONTAINE (R.). — Contribution expérimentale à l'étude de la circulation coronarienne chez l'animal entier. Le rôle du sympathique dans l'innervation des coronaires. *Annal. de Méd.*, n° 5, mai 1935.
- LÉVY (J. R.). — Les anomalies du complexe ventriculaire électrique, leur importance en clinique. Paris, 1929.
- LEWIS (T.). — The experimental production of paroxysmal and the effect ligation of the coronary arteris. *Heart*, 98, 1909.
- LIAN. — L'angine de poitrine, Paris, 1932.
- MAHAIM (J.). — Les maladies organiques du faisceau de His-Tawara. Les syndromes coronaires, l'endocardite septale. L'infarctus septal. Paris, 1931.
- MARIE (R.). — L'infarctus du myocarde. Thèse Paris, 1897.
- MILLER (J. H.) et MATHEWS (S. A.). — Effect on the heart of experimental obstruction of the left coronary artery. *Arch. of Int. Med.*, 3, 476, 1909.
- MOUCHET (A.). — Les artères coronaires du cœur chez l'homme, Paris, 1933.
- OTTO (H.). — The effect of obstruction of coronary arteries upon the T wave of the électrocardiogram, *American Heart Journal*, 4, 6, 346, 1928.
- PARDEE (H. E. B.). — An electrocardiographic sign of coronary arteries obstruction. *Arch. of Int. Med.*, 26, 244, 1920.
- PEZZI (C.). — L'infarctus du myocarde en clinique. Symptomatologie de l'oblitération coronarienne. *Journal Médical français*, 1930, n° 2, p. 53.
- PEZZI (C.). — L'infarcto dell miocardio, *Cuore*, 13, 141, 1929.

- PORTER (W. P.). — Further researches on the coronary arteries. *Journ. Exper. Med.*, 1, 46, 1896.
- Paroxysmal ventricular tachycardia. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 167, 821, 1924.
- ROGER (G. H.), WIDAL (F.) et TEISSIER (P. J.). — Pathologie de l'appareil circulatoire, Paris, 1933.
- ROUVIÈRE (H.). — Anatomie humaine.
- SAMUELSON (B.). — Ueber den Einfluss der koronar-arterien-verschliessung auf die Herz action. *Zeit. für. Med.*, 2, 12, 1881.
- SÉE, BOCHEFONTAINE et ROUSSY. — Arrêt rapide des contractions rythmiques des ventricules cardiaques sous l'influence de l'occlusion des artères coronaires. *Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, 92, 86, 1881.
- SMITH (F. M.). — Further observation on the T wave of the electrocardiogram of the dog following the ligation of the coronary arteries. *Arch. of Int. Med.*, 25, 673, 1920.
- Electrocardiographic changes following ligation of the left coronary artery. *Arch. of Int. Med.*, 32, 496, 1923.
- Further observations on experimental lesions of the branches a. w. bundle of the dog. *Arch. of Int. Med.*, 28, 453, 1921.
- Electrocardiographic changes following occlusion of the left coronary artery. *Arch. of Int. Med.*, 32, 496, 1923.
- Observations relating to the nerve supply of coronary artery of the tortoise. *Heart*, 11, 8, 1924.
- Experimental observations on the atypical QRS wave of the electrocardiogram of the dog. *Arch. of Int. Med.*, 26, 205, 1920.
- SMITH et MILLER (G. H.). — Purines and the coronary circulation. *American journal of physiology*, LXXXV, 407, 1928.
- SMITH et MILLER. — The study of the action of theophyllin and theobromine on the coronary circulation in the intact heart. *Amer. Journ. of Physiol.*, 85, 407, 1928.
- SMITH, MILLER et GRABER (V. C.). — Adrenaline and acetylcholine on coronary arteries of rabbit. *American journ. of physiol.*, 77, 1, 1926.
- SMITH, MILLER et GRABER (V. C.). — The relative importance of the systolic and the diastolic blood pressure in maintaining the coronary circulation. *Arch. of Int. Med.*, 40, 281, 1927.
- SMITH, MILLER et GRABER (V. C.). — The effect of caffeine so-

- dio-benzoate, theobromine, sodio-salicylate theophyllin and euphylline on the coronary flow and cardiac action of the rabbit. *Journ. clin. investigations*, 2, 157, 1925.
- SMITH, RATHE et PAUL. — Theophyllin in the treatment of disease of the coronary arteries. *Arch. of Int. Med.*, 56, 1250, 1935.
- SOULIÉ (P.). — La conception actuelle de la circulation coronarienne. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 avril 1936.
- Quelques aspects du problème des coronarites. *Synthèse*, avril 1937.
- SUTTON et LUETH. — Diseases of the coronary arteries, 1934.
- DE WAART, STORM et KOUMANS. — Ligation of the coronary arteries in Javanese Monkeys. *American Heart Journal*, June, 1936.
- DE WAART, STORM et KOUMANS. — Ligation of the coronary arteries in Javanese Monkeys. *American Heart Journal*, July 1936.
- DE WAART, STORM et KOUMANS. — Ligation of the coronary arteries in Javanese Monkeys. *American Heart Journal*, Aug 1936.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 24-6-1937.



